

UNIVERSITÉ LAVAL

MÉMOIRE PRÉSENTÉ À
L'UNIVERSITÉ LAVAL
COMME EXIGENCE PARTIELLE
DE LA MAÎTRISE EN MÉDECINE EXPÉRIMENTALE
VOLET GÉNÉTIQUE
OFFERTE À L'UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À CHICOUTIMI
EN VERTU D'UN PROTOCOLE D'ENTENTE

PAR

CLAUDE BORDELEAU

ÉTUDE CLINIQUE, ÉPIDÉMIOLOGIQUE ET GÉNÉTIQUE DE LA MUCOLIPIDOSE
DE TYPE II DANS LE NORD-EST DU QUÉBEC.

NOVEMBRE 1993

Droits réservés



Mise en garde/Advice

Afin de rendre accessible au plus grand nombre le résultat des travaux de recherche menés par ses étudiants gradués et dans l'esprit des règles qui régissent le dépôt et la diffusion des mémoires et thèses produits dans cette Institution, **l'Université du Québec à Chicoutimi (UQAC)** est fière de rendre accessible une version complète et gratuite de cette œuvre.

Motivated by a desire to make the results of its graduate students' research accessible to all, and in accordance with the rules governing the acceptance and diffusion of dissertations and theses in this Institution, the **Université du Québec à Chicoutimi (UQAC)** is proud to make a complete version of this work available at no cost to the reader.

L'auteur conserve néanmoins la propriété du droit d'auteur qui protège ce mémoire ou cette thèse. Ni le mémoire ou la thèse ni des extraits substantiels de ceux-ci ne peuvent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

The author retains ownership of the copyright of this dissertation or thesis. Neither the dissertation or thesis, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

Ce mémoire a été réalisé à l'Université du Québec à Chicoutimi dans le cadre du programme de maîtrise en médecine expérimentale (volet génétique) extensionné de l'Université Laval à l'Université du Québec à Chicoutimi.

À Linda et à notre petite
famille, Manon, Martine
et Maxime.

RÉSUMÉ

Ce mémoire étudie les aspects cliniques, épidémiologiques et génétiques des enfants atteints de la mucopolidose de type II (ML-II) au Saguenay-Lac-Saint-Jean (SLSJ). Le phénotype caractéristique consiste en la présence d'une hypertrophie des gencives, un faciès grossier et/ou vieillot, une altération osseuse et un retard staturo-pondéral. Le décès survient la plupart du temps avant l'âge de 5 ans. Ces signes cliniques ont été retrouvés chez la majorité des enfants du SLSJ. L'incidence estimée de la ML-II au SLSJ s'élève à 1/2.613 naissances et le taux de porteurs à 1/51. La distribution spatiale des malades et des porteurs dans le nord-est du Québec montre une accumulation de cas au SLSJ; la majorité des cas étant nés à Chicoutimi. L'exogamie et l'endogamie ne présentent pas de différence significative entre le groupe malade et les groupes témoins. Le coefficient moyen de consanguinité pour les enfants atteints et dont les parents sont mariés au SLSJ est 2 fois plus élevé que la moyenne des groupes témoins. Il n'a pas de différence entre le coefficient moyen de parenté du groupe cible et la moyenne des coefficients moyens des groupes témoins. La recherche d'un effet fondateur de la ML-II dans le nord-est du Québec a permis d'identifier 34 ancêtres communs dont 33 originaires d'Europe au 17ème siècle, ce qui laisse supposer que le gène de la ML-II a été amené par immigration.



Claude Bordeleau



Marc De Braekeleer

AVANT-PROPOS

L'auteur tient à exprimer toute sa reconnaissance aux personnes et organismes qui ont contribué à réaliser ce mémoire. Il désire remercier la clinique de pédiatrie et le DSP de Chicoutimi pour nous avoir permis l'accès aux dossiers des enfants atteints de ML-II de la région du Saguenay-Lac-St-Jean, le Dr. Richard Gagné (CHUL) et le Dr. Louis Dallaire (Ste-Justine) pour l'identification des enfants atteints de l'est du Québec.

L'auteur adresse également des remerciements au Docteur Marc De Braekeleer qui a su, de par son enseignement et son expertise, l'attirer dans ce merveilleux monde qu'est la génétique. Ses conseils judicieux, sa très grande disponibilité et sa facilité de communication furent d'une aide précieuse.

Sans la participation de toutes ces personnes, la réalisation de ce mémoire n'aurait pas été possible.

TABLE DES MATIERES

	<u>Page</u>
RÉSUMÉ.....	4
AVANT-PROPOS.....	5
TABLE DES MATIERES.....	6
LISTE DES TABLEAUX.....	10
LISTE DES FIGURES.....	11
INTRODUCTION.....	12
CHAPITRE 1: PRÉSENTATION DU SUJET DE RECHERCHE.....	13
1.1 La mucopolidose de type II (ML-II).....	13
1.1.1 Historique.....	13
1.1.2 Manifestations cliniques.....	15
1.1.3 Pathologie.....	16
1.1.4 Défaut biochimique primaire dans la ML-II.....	18
1.1.5. Diagnostic.....	19
1.1.5.1 Homozygotes.....	19

1.1.5.2	Diagnostic prénatal.....	20
1.1.5.3	Identification des hétérozygotes....	21
1.6	Traitement.....	21
1.2	Objectifs de recherche.....	22
1.2.1	Objectif général.....	22
1.2.2	Objectifs spécifiques.....	22
CHAPITRE 2: MATÉRIEL ET MÉTHODES.....		23
2.1	Région étudiée.....	23
2.2	Population étudiée.....	25
2.3	Méthodologie.....	26
2.3.1	Incidence.....	26
2.3.2	Distribution spatiale.....	26
2.3.3	Exogamie et endogamie.....	27
2.3.4	Consanguinité.....	28
2.3.5	Parenté.....	28
2.3.6	Origine de la ML-II dans le nord-est québécois.....	29

CHAPITRE 3: RÉSULTATS.....	31
3.1 Étude de cas.....	31
3.1.1 Premier cas.....	31
3.1.2 Deuxième cas.....	32
3.1.3 Troisième cas.....	33
3.1.4 Quatrième cas.....	33
3.1.5 Cinquième cas.....	35
3.1.6 Sixième cas.....	35
3.1.7 Septième cas.....	36
3.1.8 Tableau récapitulatif.....	36
3.2 Incidence et taux de porteurs.....	39
3.3 Distribution spatiale.....	39
3.3.1 Distribution spatiale des malades.....	39
3.3.2 Distribution spatiale des porteurs.....	42
3.4 Exogamie et endogamie.....	42
3.4.1 Exogamie.....	42
3.4.2 Endogamie.....	44
3.5 Consanguinité.....	44

3.6	Parenté.....	47
3.7	Origine de la mucopolipidose de type II.....	47
CHAPITRE 4: DISCUSSION.....		50
4.1	Aspects cliniques.....	50
4.2	Incidence.....	50
4.3	Distribution spatiale des malades et des porteurs.....	52
4.4	Exogamie et endogamie.....	53
4.5	Consanguinité et parenté.....	53
4.6	Origine de la ML-II.....	54
4.6.1	Critiques de la reconstitution généalogique.....	54
4.6.2	Effet fondateur.....	55
CONCLUSION.....		58
BIBLIOGRAPHIE.....		59

LISTE DES TABLEAUX

	<u>Page</u>
TABLEAU 1: Distribution des paramètres présents chez les enfants du Saguenay-Lac-Saint-Jean atteints de mucopolipidose de type II.....	37
TABLEAU 2: Exogamie.....	43
TABLEAU 3: Endogamie.....	45
TABLEAU 4: Consanguinité.....	46
TABLEAU 5: Parenté.....	48
TABLEAU 6: Tableau récapitulatif de la présence de signes de la mucopolipidose de type II dans la littérature et chez les enfants atteints de la région du Saguenay-Lac-Saint-Jean.....	51

LISTE DES FIGURES

	<u>Page</u>
FIGURE 1: Localisation du Saguenay-Lac-Saint-Jean et de Charlevoix dans le Québec.....	24
FIGURE 2: Famille dans laquelle 2 maladies autosomales récessives sont présentes.....	34
FIGURE 3: Distribution géographique des lieux de naissance des enfants atteints de mucopolidose de type II et de leurs parents porteurs obligatoires au Québec.....	40
FIGURE 4: Distribution géographique des lieux de naissance des enfants atteints de mucopolidose de type II et de leurs parents porteurs obligatoires au Saguenay-Lac-Saint-Jean.....	41
FIGURE 5: Lieux d'origine en France des fondateurs communs.....	49

INTRODUCTION

La région du Saguenay-Lac-Saint-Jean a été colonisée à partir de 1838 par des fondateurs provenant principalement de la région de Charlevoix. C'est une région dans laquelle on retrouve un grand nombre de maladies héréditaires, notamment la dystrophie myotonique, la fibrose kystique, l'ataxie de Charlevoix-Saguenay et la tyrosinémie (De Braekeleer 1991). De nombreuses études cliniques, épidémiologiques, génétiques, démographiques et sociales ont été menées sur ces différentes maladies.

D'autres maladies autosomales récessives semblent aussi avoir une incidence élevée dans cette même région, entre autre, la cystinose, le syndrome de Zellweger et la mucopolidose de type II (ML-II). Ces maladies n'ont retenu l'attention des médecins et des chercheurs que très récemment, ce qui explique le peu de recherche concernant entre autre la ML-II.

La ML-II est une maladie autosomale récessive qui a été décrite à travers le monde. Cependant, sa faible fréquence explique pourquoi la plupart des rapports disponibles dans la littérature ne discutent que d'un petit nombre de cas. De plus, aucune approche de population n'a été publiée.

Ce mémoire présente une étude clinique, épidémiologique et génétique de la ML-II dans le nord-est du Québec. Il s'agit de la première étude globale de la ML-II dans une région bien spécifique.

CHAPITRE 1

PRÉSENTATION DU SUJET DE RECHERCHE

1.1 LA MUCOLIPIDOSE DE TYPE II (ML-II)

1.1.1 HISTORIQUE

Les progrès réalisés dans les années soixantes en enzymologie, en histochimie et en culture de fibroblastes cutanés permirent de mieux classer certains syndromes dysmorphiques et maladies de surcharge. Parmi ces changements, certaines maladies reprises sous la nomenclature de "pseudo-maladies de Hurler" se sont vues octroyer une nouvelle reconnaissance. Parmi celles-ci, une maladie a porté différentes étiquettes, telles que maladie de Hurler (Christiaens et al. 1964, Bernard et al. 1966), syndrome de Hurler (De Mars et Leroy 1967), syndrome dit "pseudo-Hurler" (Iannacone et Capotorti 1969), Hurler-Hunter phénotype (Leroy et Crocker 1966).

En 1967, Leroy et De Mars ont découvert, en travaillant sur des cultures de fibroblastes humains, un phénotype particulier qu'ils ont nommé "I-cell disease" (maladie des cellules à inclusions) (Tondeur et al. 1971). Ce qui caractérise principalement cette maladie, c'est l'apparition d'inclusions particulières dans le cytoplasme des fibroblastes en culture, ce qui explique la dénomination de cette maladie. Ce cytoplasme contient de nombreuses inclusions non métachromiques respectant la zone périnucléaire (Joannard et al. 1974). Maroteaux, Spranger et Wiedeman proposent, en s'appuyant sur des caractéristiques cliniques communes de mucopolysaccharidose et de sphingolipidose, de classer cette maladie dans un cadre nosologique intermédiaire sous l'appellation de mucolipidose (Maroteaux 1971, Maroteaux et al. 1974, Spranger et Wiedemann 1970). Ce qui différencie

la ML-II (I-cell disease) du syndrome dit "pseudo-Hurler"(ML-III) est son apparition plus précoce et l'absence de mucopolysaccharides dans l'urine (Nolan et William 1989). Dans les années 1970, de nombreux défauts biochimiques sont observés dans les cellules à inclusions (I-cell). Ils incluent une déficience multiple des enzymes lysosomiaux dans les fibroblastes et leur présence à un niveau anormalement élevé dans le milieu de culture (Hickman et Neufeld 1972, Wiesmann et al 1971). L'examen enzymatique du sérum de patients atteints de ML-II montre une hyperactivité considérable de plusieurs hydrolases acides dites lysosomiales (Wiesmann et al. 1971, Choulot et al. 1988). Grâce à une analyse de complémentarité de souches cellulaires différentes, Hickman et Neufeld (1972) proposent qu'il s'agit d'une anomalie de structure de plusieurs enzymes ou de leurs sites membranaires. Ils ont observé également que les fibroblastes de patients atteints de ML-II sont capables d'endocytoser des enzymes lysosomiaux sécrétés par des cellules normales mais que ces cellules normales sont incapables d'internaliser les enzymes sécrétés par les fibroblastes de personnes atteintes de ML-II (Hickman et Neufeld 1972).

Ces observations suggèrent que les enzymes lysosomiaux contiennent un marqueur leur permettant d'être reconnus, et donc captés et transportés par les lysosomes. Les enzymes sécrétés par les fibroblastes de personnes atteintes de ML-II seraient dépourvus de ce marqueur de reconnaissance (Hickman et Neufeld 1972). Cette idée du marqueur de reconnaissance était par la suite confirmée. Il a été identifié comme étant le mannose-6-phosphate (sucre phosphate) (Kaplan et al. 1977, Distler et al. 1979).

Sandoval et al. (1989) notent que les corps à inclusion présents dans la ML-II ont des propriétés de lysosomes secondaires et que le transport des hydrolases acides de la membrane lysosomale aux corps à inclusion de ces cellules n'est pas couplé au système du mannose 6-phosphate.

Le chemin métabolique par lequel le mannose-6-phosphate est ajouté aux enzymes lysosomiaux a été élucidé plus tard. Les cellules à

inclusions montrent une déficience en un enzyme clé de ce chemin: UDP N-acétylglucosamine:N-acétylglucosaminyl-1-phosphotransférase (Reitman et al. 1981, Hasilik et al. 1981). Cet enzyme est présent en faibles quantités dans plusieurs cellules mais il n'a pas encore été purifié. De plus, le gène n'a pas encore été cloné. Cependant, des études génétiques indiquent que plus d'un gène contribue à la production d'un enzyme fonctionnel.

1.1.2 MANIFESTATIONS CLINIQUES

La mucopolidose de type II est caractérisée par un retard psychomoteur sévère et par plusieurs signes cliniques et radiologiques qui sont aussi observés dans le syndrome de Hurler (Leroy et al. 1971). Quoi qu'il en soit, l'apparition précoce des symptômes, l'absence d'un excès de mucopolysaccharides urinaires et la progression rapide de la maladie jusqu'à la mort, qui survient entre 5 et 8 ans, sont des traits cliniques qui permettent d'établir la différence entre la ML-II, la ML-III (pseudo syndrome de Hurler) et le syndrome de Hurler. Les inclusions anormales vues dans la ML-II ont été observées in utéro et dans le placenta (Aula et al. 1975, Rapola et Aula 1977). Les caractéristiques cliniques sont évidentes plus rapidement que dans le syndrome de Hurler et peuvent être observées à la naissance (Spritz et al. 1978). Les nouveaux-nés atteints de ML-II montrent habituellement des traits du visage grossiers, des anomalies du crâne et du visage et une réduction des mouvements articulaires malgré une hypotonie généralisée. On peut aussi noter une dislocation congénitale de la hanche, des hernies et des pieds bots bilatéraux (Cipollonni et al. 1980). L'hyperplasie gingivale est aussi une caractéristique clinique typique de la ML-II (Spritz et al. 1978, Whelan et al. 1983). Le poids et la taille à la naissance sont souvent plus petits que la normale. Des fractures congénitales peuvent aussi être une manifestation de la ML-II néonatale (Michels et al. 1982).

Le cheminement clinique est caractérisé par un retard staturopondéral et un retard psycho-moteur progressif. Les caractéristiques au

niveau du visage sont un front haut, des paupières bouffies, des plis épicanthaux proéminents, une arête nasale aplatie, des narines antéversées, une hyperplasie des gencives et une macroglossie. Le retard psycho-moteur est évident à l'âge de 6 mois. Il y a ralentissement de la croissance durant la première année et arrêt dans la seconde année. On note une diminution progressive des mouvements articulaires avec développement de déformités (mains en griffe et cyphoscoliose). La grosseur de la tête reste inchangée. Une hépatomégalie, des hernies ombilicales et inguinales sont aussi observées. La splénomégalie est minimale. Les infections respiratoires et les otites moyennes sont fréquentes. Une cornée voilée est fréquemment observée; des opacités de la cornée et des granulations stromales sont observées à l'examen par la lampe à fente. La cardiomégalie et les souffles cardiaques sont fréquents; l'insuffisance aortique n'est pas rare (Spritz et al. 1978, Okada et al. 1985, Montis et al. 1972). Le retard mental est quelque peu variable, mais est habituellement sévère; il progresse lentement. Toutefois, Okada et al. (1985) ont remarqué que le développement moteur était plus sévèrement touché que le développement mental chez les 21 patients dont ils ont résumé le cheminement clinique. Des complications cardiorespiratoires conduisent généralement à la mort entre la 5^{ème} et la 7^{ème} année de leur vie, mais on rapporte que quelques-uns peuvent survivre jusqu'à l'adolescence (Okada et al. 1985).

1.1.3 PATHOLOGIE

Un trait caractéristique de la ML-II est la présence de plusieurs vacuoles collées à la membrane contenant du matériel fibrillogranulaire dans le cytoplasme des cellules mésenchymateuses, spécialement les fibroblastes. Ce sont les corps à inclusion, d'où provient le nom de la maladie.

Le contenu de ces vacuoles n'est pas bien caractérisé mais elles renferment probablement des oligosaccharides, des mucopolysaccha-

rides et des lipides (Dawson et al. 1972, Strecker et al. 1977). Des changements pathologiques ont été observés dans les cellules mésenchymateuses d'un fœtus de 15 semaines (Aula et al. 1975) et dans le placenta d'une grossesse de 14 semaines (Rapola et Aula 1977).

Le squelette est très fortement touché et les anomalies vues sur les radiographies correspondent très bien aux anomalies de la structure des os observée par examen microscopique (Martin et al. 1975, Badock et al. 1986). Des anomalies de la structure du cartilage ont également été observées chez les patients atteints de ML-II (Martin et al. 1975, Nogami et al. 1981). Tout ceci semble indiquer un affaiblissement de la production ou de la maintenance de la matrice extracellulaire par différents types de cellules mésenchymateuses.

Le système nerveux central montre essentiellement une morphologie normale à l'exception de la présence de corps lamellaires dans les neurones des ganglions spinaux (Naghashima et al. 1977) et à l'intérieur des cellules de la corne antérieure d'un patient (Martin et al. 1984). Seulement quelques petites altérations sont observées dans le système nerveux périphérique, et même si quelques vacuoles sont visibles dans les cellules de Schwann autour des axones non myélinisés, il est peu probable qu'elles interfèrent avec le processus de myélinisation (Martin et al. 1984). Les fibres des muscles squelettiques apparaissent normales même au microscope électronique, mais les cellules satellites ont quelques vacuoles (Martin et al. 1984). On note que les myoblastes en culture montrent des caractéristiques biochimiques et morphologiques de la maladie et qu'ils sont plus lents à fusionner que les myoblastes normaux (Shanske et al. 1981). Une fois que les myotubules sont formés, toutefois, ils n'exhibent pas d'anomalies morphologiques ou biochimiques. Un rapport a suggéré suite à une biopsie effectuée sur un quadriceps d'un patient atteint de ML-II, qu'il pourrait exister une désorganisation de l'unité motrice du muscle (Kula et al. 1984). Pareilles observations peuvent être mises en relation avec l'incapacité neuromusculaire des patients atteints de ML-II.

Le tissu musculaire du coeur apparaît normal, mais les valves cardiaques montre un impressionnant épaissement dû à la présence de nombreux fibroblastes contenant des vacuoles (Martin et al. 1975, Martin et al. 1984). Dans le foie, les dommages aux fibroblastes sont visibles dans les espaces périportaux, tandis que les cellules de Kupffer et les hépatocytes sont normaux (Martin et al. 1975, Martin et al. 1984). Dans les reins, les podocytes glomérulaires, qui semblent être des cellules mésenchymateuses, sont les plus sévèrement touchés (Martin et al. 1984, Castagnaro et al. 1987).

Dans une étude, les cellules des organes viscéraux étaient essentiellement normales chez un patient dont la durée de vie était longue (10 ans); par contre chez des patients qui meurent tôt (2 semaines à 4 ans) on observe une vacuolisation beaucoup plus intense (Martin et al. 1984). La signification fonctionnelle de cette observation n'est pas claire, mais c'est la seule différence histologique dans les organes viscéraux entre les patients atteints de ML-II qui meurent en bas âge ou dans l'enfance et ceux qui survivent jusqu'à l'adolescence (Martin et al. 1984).

Les patients atteints de ML-II ont souvent des infections récurrentes des voies respiratoires supérieures. L'examen d'un patient n'a pas montré d'anomalies radiographiques de la trachée, mais à l'autopsie l'épiglotte, le larynx, la trachée et la base de la langue étaient épaissies par des cellules en forme de ballons remplies de mucopolysaccharides acides et de mucolipides (Peters et al. 1985).

1.1.4 DÉFAUT BIOCHIMIQUE PRIMAIRE DANS LA ML-II

L'identification de la mannose-6-phosphate comme marqueur de reconnaissance permettant l'internalisation des hydrolases acides par les fibroblastes (Kaplan et al. 1977, Distler et al. 1979) et l'observation que les fibroblastes de patients atteints de ML-II sont défectueux dans l'incorporation du ^{32}P dans plusieurs enzymes

lysosomaux (Bach et al. 1979, Hasilik et Neufeld 1980) suggèrent que ces cellules sont défectueuses dans la synthèse de ce marqueur. Deux enzymes, la phosphotransférase et la phosphodiesterase sont impliqués dans ce chemin métabolique (Reitman et Kornfeld 1981, Waheed et al. 1981). Le premier enzyme, la phosphotransférase, est défectueux dans la ML-II et également dans la pseudo-polydystrophie de Hurler (Reitman et al. 1981, Hasilik et al. 1981). Aucun patient atteint de ML-II ne présente de déficience ou une absence du second enzyme, la phosphodiesterase.

L'évidence biochimique pour l'hétérogénéité émerge des études cinétiques de l'activité de la phosphotransférase.

1.1.5 DIAGNOSTIC

1.1.5.1 HOMOZYGOTES

La confirmation biochimique du diagnostic de la ML-II peut se faire de deux façons. Premièrement, les activités des enzymes lysosomaux dans le sérum ou dans les cultures de fibroblastes peuvent être mesurées. En général, une augmentation de 10 à 20 fois dans le sérum des β -hexosaminidases, de l'iduronate sulfatase et de l'arylsulfatase A permet d'établir le diagnostic (Herd et al. 1978, Liebaers et Neufeld 1976).

Si des cultures de fibroblastes sont disponibles, le patron caractéristique de la MLII des déficiences en enzymes lysosomaux peut être utilisé pour établir le diagnostic (Leroy et al. 1972, Hall et al. 1978, Lie et al. 1978). La mesure des activités des enzymes lysosomaux dans les globules blancs n'est pas fiable pour établir le diagnostic (Kato et al. 1979, Tanaka et al. 1979). Aussi, le niveau d'activité de la phosphotransférase dans les globules blancs ou dans les cultures de fibroblastes peut être mesuré directement (Varki et al. 1982).

La ML-II ne peut pas être distinguée de la ML-III (pseudo-Hurler) sur la base de l'activité résiduelle des hydrolases acides ou leur localisation, parce qu'elles sont similaires dans ces deux maladies. Varki et al.(1981) rapportent qu'il y a en général une corrélation entre le degré de déficience de l'activité de la phosphotransférase et la sévérité des symptômes. Dans leur étude, ils ont trouvé que chez les patients atteints de la ML-II, le niveau d'activité de GlcNAc-phosphotransferase est inexistant ou à peine décelable (Varki et al. 1981). Une étude plus récente chez des patients japonais où la ML-II a été diagnostiquée par des critères cliniques et biochimiques, rapporte que les niveaux d'activité de la phosphotransférase sont plus bas que la normale tout en occupant une certaine étendue (2 à 13% des valeurs contrôles) (Okada et al. 1985). Dans cette étude, l'importance de la déficience en activité de cet enzyme ne correspond pas à la sévérité du phénotype clinique.

1.1.5.2 DIAGNOSTIC PRÉNATAL

Le diagnostic prénatal de la ML-II peut se faire par amniocentèse en utilisant l'activité élevée des enzymes lysosomaux dans le liquide amniotique et l'activité diminuée des enzymes lysosomaux dans les cellules amniotiques en culture comme critères de diagnostic (Aula et al. 1975, Huijing et al. 1973, Gehler et al. 1976). Cette méthode est considérée comme fiable, mais elle donne un diagnostic tardif (20 à 22 semaines de grossesse). Dans deux cas une ML-II a été diagnostiquée en utilisant la détermination des enzymes lysosomaux sur du matériel de biopsie chorionique obtenu à 10 semaines de grossesse (Poenaru et al. 1984, Poenaru et al. 1990). Bien qu'il soit possible de faire un diagnostic directement à partir du matériel de biopsie chorionique, ces auteurs concluent que le diagnostic est plus fiable lorsqu'on utilise des cellules en culture.

Un cas de ML-II a été diagnostiqué lors d'une grossesse à risque, en évaluant régulièrement le taux d'hexosaminidase dans le sérum d'une

mère pendant sa grossesse et en les comparant à un groupe contrôle qui n'était pas à risque pour cette maladie. Même si ces observations préliminaires auront besoin d'être appuyées par d'autres recherches, c'est peut-être l'utilisation de ce moyen simple qui permettra de diagnostiquer la ML-II rapidement (Hug et al. 1984).

Un facteur important qui complique le diagnostic prénatal de la ML-II est l'hétérogénéité dans l'expression de l'enzyme lysosomal. Donc c'est important d'examiner soigneusement les fibroblastes de chaque propositus.

1.1.5.3 IDENTIFICATION DES HÉTÉROZYGOTES

Les cellules de patients qui ont la ML-II montrent des niveaux très bas ou imperceptibles de l'activité de la phosphotransférase (Varki et al. 1981). Les fibroblastes et les globules blancs de parents de ces patients (hétérozygotes obligatoires) ont des niveaux intermédiaires d'activité de la phosphotransférase (Varki et al. 1982). Ces porteurs obligatoires ont aussi des niveaux de β -hexosaminidase sérique quelque peu élevés par rapport à la normale. L'utilisation de ces deux critères permettent d'identifier des individus à risque (Varki et al. 1982, Mueller et al. 1985).

1.1.6 TRAITEMENT

Il n'y a pas de traitement spécifique ou définitif pour la mucopolipidose de type II. Le traitement symptomatique des infections respiratoires fréquentes se fait par les antibiotiques. Au moins un patient atteint de ML-II a répondu favorablement à la greffe de moëlle osseuse (Kurobane et al. 1986).

1.2 OBJECTIFS DE RECHERCHE

1.2.1 OBJECTIF GÉNÉRAL

- Contribuer à la connaissance de la mucopolidose de type II (ML-II) au Saguenay-Lac-Saint-Jean et dans le nord-est du Québec.

1.2.2 OBJECTIFS SPÉCIFIQUES

- Établir les aspects cliniques de la ML-II au Saguenay-Lac-Saint-Jean.
- Analyser les aspects épidémiologiques de la ML-II.
- Étudier les aspects génétiques de la ML-II.

CHAPITRE 2

MATÉRIEL ET MÉTHODES

2.1 RÉGION ÉTUDIÉE

La région étudiée est le nord-est québécois, plus précisément les régions de Charlevoix, du Saguenay-Lac-Saint-Jean (SLSJ) et celle de la Haute Côte-Nord (Figure 1).

La région de Charlevoix est située à 100km à l'est de la ville de Québec, sur la rive nord du fleuve Saint-Laurent. Elle est isolée géographiquement de la côte de Beaupré et du SLSJ par les barres naturelles du plateau laurentien et de la Haute Côte-Nord par le fleuve Saguenay. Cette région est découpée en deux ensembles, celui des basses terres situées le long du Saint-Laurent et celui des hautes terres situées au bord du plateau laurentien. Sa population est d'environ 30.000 habitants de langue française et de religion catholique.

Située à 200km au nord-est de la ville de Québec, la région du SLSJ s'étend depuis le Lac Saint-Jean à l'ouest jusqu'à l'embouchure du Saguenay dans le fleuve Saint-Laurent à l'est. Elle est isolée géographiquement par un parc provincial, des forêts et des terres inhabitées. Le territoire est découpé en 66 unités de résidence de base (URB) qui correspondent aux municipalités présentes ou passées. La population est de 285.000 habitants, dont 98% sont de langue française et de religion catholique.

La Haute Côte-Nord longe la rive nord du Saint-Laurent depuis l'embouchure du Saguenay (Tadoussac) jusqu'à Baie-Comeau. Une petite partie de cette région est connexe au SLSJ (Sacré-Coeur). Des

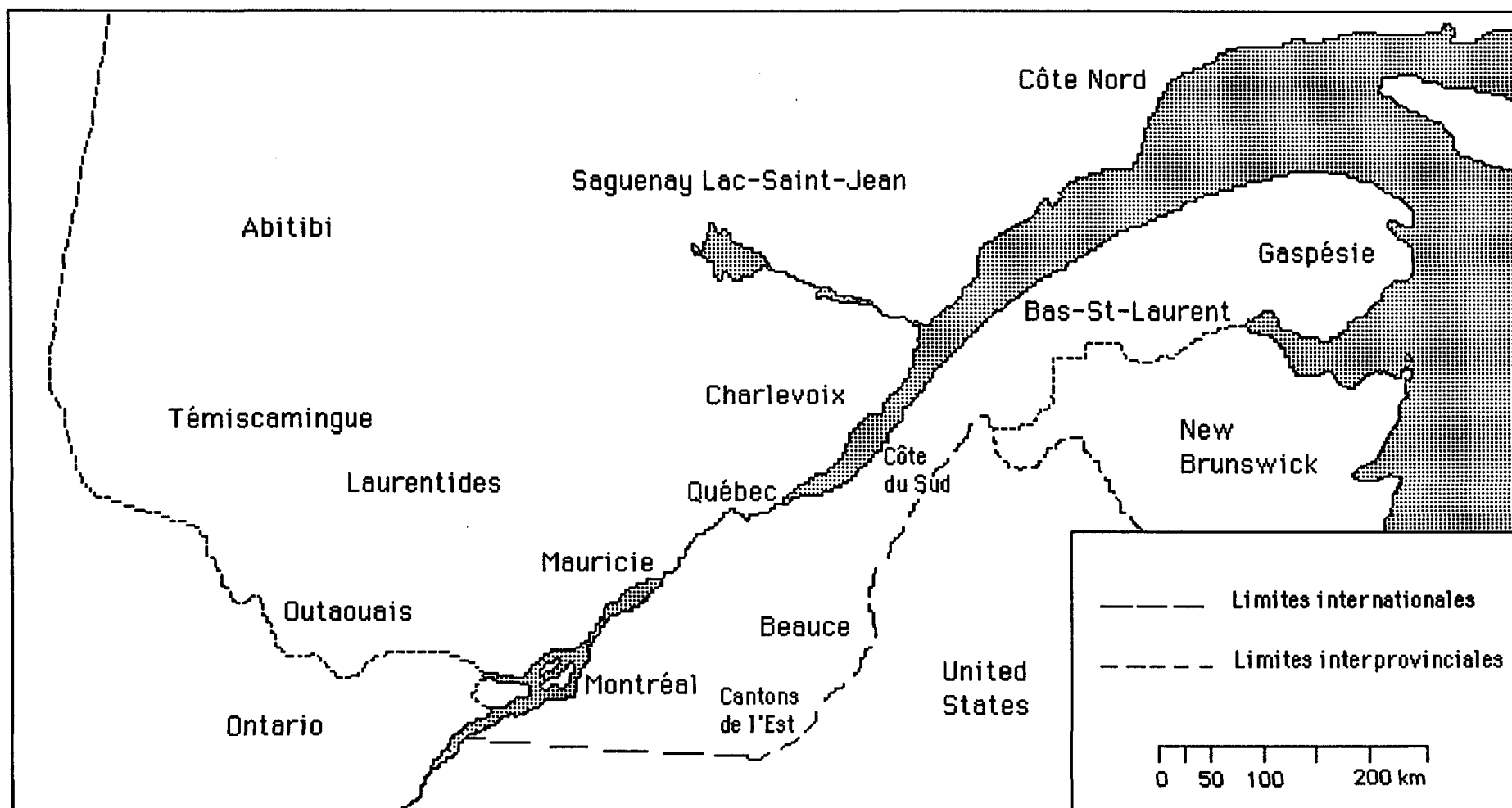


Figure 1. Localisation du Saguenay-Lac-Saint-Jean et de Charlevoix dans le Québec.

agglomérations de taille plus ou moins importante sont échelonnées tout le long du littoral.

2.2 POPULATION ÉTUDIÉE

Les noms et prénoms des enfants atteints de ML-II ont été obtenus de deux sources différentes. Les pédiatres de la Clinique de Pédiatrie de Chicoutimi (Drs. Jean Laroche, Charles Morin, Denis Paradis, Marcel Milot, Fernand Simard, Gervais Aubin, Pierre Tremblay) ont fourni la liste des enfants atteints de ML-II au Saguenay-Lac-Saint-Jean alors que le Dr. Richard Gagné (généticien au Centre Hospitalier de l'Université Laval) complétait la liste avec les enfants nés dans l'est du Québec et suivis ou ayant été suivis à Québec. Une recherche à l'hôpital Ste-Justine de Montréal (Dr. Louis Dallaire) n'a pas identifié de malades atteints de ML-II originaires de l'est du Québec qui n'étaient pas déjà connus à Chicoutimi ou à Québec. En plus des noms et prénoms des enfants atteints, ils ont aussi fourni leurs lieu et date de naissance, les noms et prénoms des parents et parfois des grands-parents ainsi que l'adresse et le numéro de téléphone des parents. Aucun autre enfant atteint de ML-II originaire de l'est du Québec n'a été identifié au Montreal Children's Hospital. Il faut signaler qu'une enquête des pédiatres de Chicoutimi auprès des autres pédiatres de la région SLSJ n'a pas révélé d'autres cas de ML-II.

Après avoir obtenu les autorisations nécessaires, les dossiers cliniques des enfants du SLSJ conservés aux archives de l'hôpital de Chicoutimi et/ou à la clinique de pédiatrie de Chicoutimi ont été examinés.

Les données cliniques, biochimiques et radiologiques nécessaires à cette étude ont alors été extraites de ces dossiers.

2.3 MÉTHODOLOGIE

2.3.1 INCIDENCE

L'incidence est le nombre de nouveaux cas diagnostiqués au cours d'une période de temps déterminée par unité de population. Ici, l'unité de population est le nombre de naissances.

L'incidence de la ML-II a été calculée au SLSJ pour la période 1971-1990. Le nombre de naissances au SLSJ pour la période considérée a été tiré des publications du bureau de la statistique du Québec (BSQ).

2.3.2 DISTRIBUTION SPATIALE

Les simulations de Monte-carlo ont permis d'étudier la signification statistique de la distribution spatiale des lieux de naissance des malades et des porteurs obligatoires au SLSJ. Cette technique simule une distribution spatiale en fonction du poids démographique de chaque URB (De Braekeleer et Larochelle 1990).

Le nombre de lieux de naissance a été simulé en partant de l'hypothèse nulle que la probabilité qu'un lieu de naissance soit situé dans une municipalité donnée est égal au quotient de la population de la municipalité en question sur la population totale de toutes les municipalités (De Braekeleer et Larochelle 1990). La comparaison entre les valeurs simulées et les valeurs observées permet de déterminer la signification statistique (p).

2.3.3 EXOGAMIE ET ENDOGAMIE

Afin d'étudier l'endogamie ainsi d'ailleurs que la consanguinité et la parenté, trois groupes témoins ont été créés à partir du fichier de population du SLSJ développé à SOREP. Ce fichier contient plus d'un million d'actes de baptême, mariage et sépulture, incluant la date et le lieu de l'événement. Ces données sont informatisées et les familles sont reconstituées de sorte que l'on a accès aux biographies individuelles et familiales. De plus, ce fichier permet la reconstitution automatique des ascendances et des descendances (Casgrain et al. 1991).

Trois couples témoins ont été appariés à chaque couple marié au SLSJ ayant eu un enfant atteint de ML-II. Les critères d'appariement étaient les suivants: origine canadienne-française de religion catholique, mêmes date et lieu de mariage, même statut socio-économique. La sélection a été faite au hasard parmi les couples potentiels répondant aux critères d'appariement.

Dans un premier temps, l'exogamie et l'endogamie ont été étudiées à l'échelle régionale en fonction de trois paramètres: les deux conjoints nés en dehors du SLSJ, les deux conjoints nés au SLSJ, un conjoint né au SLSJ et l'autre en dehors.

Dans un deuxième temps, l'exogamie et l'endogamie ont été étudiées à l'échelle intrarégionale selon les unités résidentielles de base (URB) également en fonction de trois paramètres: les deux conjoints nés dans la même URB, les deux conjoints nés dans deux URB connexes, les deux conjoints nés dans deux URB éloignées.

Un chi-carré fut effectué pour étudier la signification statistique des résultats.

2.3.4 CONSANGUINITÉ

On dit d'un individu qu'il est consanguin s'il est issu d'un croisement entre géniteurs apparentés. Cet individu a donc dans son ascendance au moins un ancêtre commun à ses père et mère susceptible de lui avoir transmis, à un locus déterminé, deux copies identiques d'un seul et même gène existant chez cet ancêtre commun (Jacquard 1974).

Le coefficient de consanguinité F d'un individu est la probabilité que les deux gènes qu'un individu possède en un locus donné soient identiques par descendance (Jacquard 1974)

$$F = \sum (1/2)^{n+p+1}$$

où n = nombre de générations entre le père et l'ancêtre commun

p = nombre de générations entre la mère et l'ancêtre commun

Le coefficient moyen α d'une population se calcule au moyen de la formule

$$\alpha = \sum p_i F_i$$

où p_i est la fréquence des mariages ayant un coefficient de consanguinité F_i (Sutton 1988).

2.3.5 PARENTÉ

Deux individus sont dits apparentés d'un point de vue biologique si parmi les ascendants de l'un figurent des ascendants de l'autre ou l'autre lui-même (Jacquard 1978). Le coefficient de parenté ϕ de deux individus x et y est la probabilité qu'un gène choisi au hasard chez l'un et un gène choisi au hasard, au même locus, chez l'autre soient identiques par descendance (Malécot 1966)

$$\phi_{xy} = \sum (1/2)^{n+p+1}$$

où n=nombre de générations entre x et un ancêtre commun à x et y
 p=nombre de générations entre y et un ancêtre commun à x et y

Le coefficient moyen β de parenté d'une population représente la moyenne de tous les coefficients, nuls ou non, de parenté de toutes les combinaisons possibles d'individus pris deux à deux (Jacquard 1974).

Les coefficients de consanguinité et de parenté ont été calculés, à la profondeur du SLSJ, grâce à des programmes développés à l'Université du Québec à Chicoutimi.

2.3.6 ORIGINE DE LA ML-II DANS LE NORD-EST QUÉBÉCOIS

L'origine de la ML-II dans le nord-est québécois a été réalisée en reconstituant les généalogies des porteurs obligatoires des diverses régions du nord-est du Québec. Le but était de rechercher un effet fondateur. L'effet fondateur se définit comme étant la formation d'une nouvelle population par quelques migrants porteurs d'un échantillon de gènes d'une population-mère (Jacquard 1978).

La reconstitution généalogique de la ML-II jusqu'aux origines de la population canadienne-française a été faite en partie manuellement et en partie de façon automatique à partir du fichier de population du SLSJ (De Braekeleer 1991).

Le programme MEDIC4 a permis la reconstitution des ascendances des porteurs obligatoires nés au SLSJ occasionnellement jusqu'à 1838, date de l'ouverture de la région à la colonisation. Les généalogies des porteurs obligatoires qui n'étaient pas originaires du SLSJ ainsi que la poursuite des généalogies de ceux qui étaient nés au SLSJ ont été reconstituées manuellement à partir de nombreuses sources (De Braekeleer 1991):

- registres informatisés de mariages
- répertoires de mariage publiés
- fichier Loiselle contenant 410.000 mariages
- fichier Jetté contenant environ 150.000 mariages des origines du Québec à 1825
- dictionnaires généalogiques

Toutes ces généalogies ont été informatisées dans une base de données généalogiques BELGE développée à l'UQAC (De Braekeleer 1991). Après une phase de validation, les fondateurs de ces généalogies ont été identifiés grâce au programme PED_BELGE développé à l'UQAC (De Braekeleer 1991). Un fondateur a été défini comme étant un individu au delà duquel l'information généalogique est interrompue ou parce qu'il est né en dehors du Québec (habituellement en Europe aux 17ème et 18ème siècles) (De Braekeleer 1991).

CHAPITRE 3

RÉSULTATS

3.1 ÉTUDE DE CAS

3.1.1 Premier cas

Il s'agit d'une fille prématurée de 18 jours, qui présente à la naissance un dysmorphisme physique léger, une hypertrophie de la gencive supérieure, des maxillaires proéminents, des doigts en coupe-vent. Elle a un aspect vieillot et est hypotonique; les réflexes sont absents.

Elle est hospitalisée à 6 mois pour évaluation d'un retard psycho-moteur et staturo-pondéral. À l'admission, on note un front proéminent, un aspect globuleux des yeux, un épicanthus, des doigts longs avec une limitation de leur extension et un thorax en tonneau. Elle est hypotonique, ne peut rester assise et ne peut garder la tête droite. Le caryotype effectué sur les lymphocytes est normal. La radiographie du squelette montre une ostéoporose importante au niveau des mains, un diastasis des sutures crâniennes, une ostéoporose de la colonne lombo-sacrée et une altération de la texture osseuse des cavités acétabulaires et de la base des os iliaques des deux côtés, compatible avec une mucopolidose de type II. On note une absence de mucopolysaccharides dans les urines.

À 8 mois, elle est hospitalisée à l'hôpital Ste-Justine de Montréal où le diagnostic de ML-II est confirmé. Par la suite, elle est hospitalisée à deux reprises à l'âge de 15 mois pour température, pneumonie et otite moyenne. Le décès survient à l'âge de 4 ans et 6

mois par défaillance cardiaque et broncho-pneumonie. Elle a un frère plus âgé en bonne santé.

3.1.2 Deuxième cas

C'est le deuxième enfant d'une famille de 3 garçons, né suite à un accouchement normal suivant une grossesse de 37 semaines et 4 jours. À la naissance, on note une peau sèche et épaisse, des paupières épaisses, des orbites petites, un nez aplati à la base, des narines épaisses et éversées, une hypertrophie des gencives et du palais et un hypospadias. Il présente aussi un souffle cardiaque, une hépatomégalie et une hernie inguinale bilatérale. Les articulations sont augmentées de volume. Au niveau des mains on note des doigts très longs et une clinodactylie du 5e doigt. Les gros orteils sont en "marteau". L'enfant est hypotonique, a un aspect vieillot et présente un thorax en tonneau et une hyperlaxité ligamentaire. Le caryotype réalisé sur les lymphocytes est normal.

L'enfant est transféré à l'hôpital Ste-Justine de Montréal à 3 semaines pour confirmation du diagnostic de ML-II. La radiographie du squelette montre une altération de l'architecture osseuse au niveau des fémurs et des humérus, consistant notamment en une trabéculatation grossière, un élargissement de la portion antérieure des côtes avec apposition périostée. L'activité dans le sang de l'hexosaminidase est normal, tandis que celle de la neuraminidase dans les globules blancs est très basse (0,5 nmoles/hr/mg. protéine) (normal: 8,9 à 18,5).

À l'âge de 15 mois, il fait une bronchite. Il est hospitalisé à 3 ans et 8 mois pour broncho-pneumonie. Deux mois plus tard, il arrive décédé à l'urgence de l'hôpital de Chicoutimi. Il avait la varicelle depuis 2 jours, des vomissements brunâtres et des difficultés respiratoires importantes. Le décès est attribué à une pneumonie d'aspiration avec un arrêt cardio-respiratoire secondaire.

3.1.3 Troisième cas

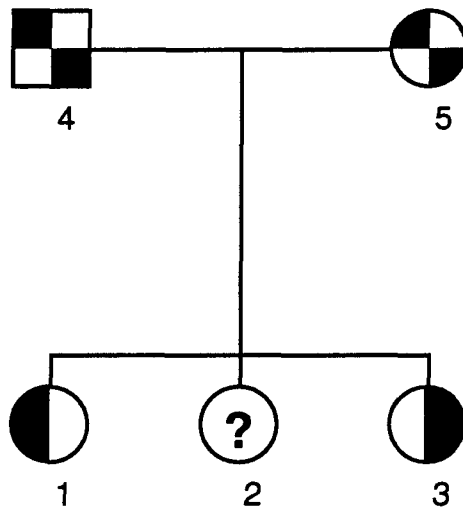
C'est le premier enfant d'une fratrie de 3 filles, qui est né après une grossesse de 36 semaines. À la naissance, on note un dysmorphisme facial avec notamment des cheveux blancs et une hyperplasie des gencives. On note également un pli palmaire unique bilatéral, des doigts longs et une hernie de la ligne blanche. La radiographie du squelette réalisée à l'âge de 15 jours montre une ostéoporose et une altération de l'architecture osseuse, compatible avec une ML-II.

Le diagnostic de ML-II est alors confirmé lors d'une hospitalisation à l'hôpital Ste-Justine de Montréal. L'enfant est alors perdu de vue. Il est à noter qu'une de ses soeurs présente une hyperlipidémie de type I (déficiency en lipoprotéine lipase) (figure 2).

3.1.4 Quatrième cas

Il s'agit d'une fille née prématurément (grossesse de 34 semaines et 2 jours). À la naissance on note un faciès vieillot, une hypertrophie des gencives, des cheveux blonds, des doigts longs et un hallux valgus gauche. Elle est admise 5 semaines plus tard pour broncho-pneumonie et investigation complémentaire. Lors de cette hospitalisation, une radiographie du bassin et des membres inférieurs montre une altération de l'architecture osseuse des fémurs, un étalement des cavités acétabulaires, une luxation de la hanche gauche et une subluxation de la hanche droite. Le caryotype est normal. Il y a une absence de mucopolysaccharides dans les urines. L'enfant présente aussi une hernie inguinale gauche.

Le diagnostic de ML-II est confirmé à l'hôpital Ste-Justine de Montréal par dosage enzymatique (présence d'oligosaccharides dans les urines et enzymes lysosomiaux abaissés dans les globules






-  Fille homozygote pour le gène de la mucopolidose de type II
-  Fille homozygote pour le gène de la déficience en lipoprotéine lipase
-  Individu porteur obligatoire du gène de la mucopolidose de type II et du gène de la déficience en lipoprotéine lipase

Figure 2. Famille dans laquelle 2 maladies autosomales récessives sont présentes.

blancs). Entre juin et septembre 1981, elle est hospitalisée à 5 reprises pour broncho-pneumonie ou difficultés respiratoires majeures. Le décès survient à 5 mois, suite à une infection pulmonaire sévère. Elle a deux frères en bonne santé.

3.1.5 Cinquième cas

C'est le deuxième né d'une famille de deux enfants. La grossesse a été compliquée d'un hydramnios. Il est prématuré à 34 semaines. À la naissance on note un faciès grossier et vieillot, des yeux proéminents, des paupières épaisses, un nez large avec les narines éversées, une hypertrophie de la gencive supérieure. Les membres sont courts, la peau est infiltrée. L'enfant présente un hypospadias.

La radiographie du squelette montre une altération de la structure osseuse, un étalement des extrémités distales des radius, cubitus, tibias et péronés, ainsi que des images en cupule de la métaphyse distale des cubitus, fémurs, radius et tibias. Ces altérations osseuses sont suggestives d'une ML-II qui est confirmée par la migration anormale à l'électrophorèse d'oligosaccharides dans les urines. Le décès survient à 5 jours suite à une détresse respiratoire.

3.1.6 Sixième cas

C'est un garçon qui présente à la naissance des cheveux blonds, des paupières épaisses, un nez en selle avec une antéversion des narines, une hypertrophie gingivale et une limitation d'extension des articulations. La radiographie du squelette montre une altération de l'architecture osseuse et du développement des os longs. Le décès survient à l'âge de 1 an et 3 mois. Il a une soeur et un frère normaux.

3.1.7 Septième cas

Il s'agit d'une fille qui présente à la naissance une microcéphalie, des paupières épaisses, une hypertrophie des gencives, un palais ogival, une base du nez large avec des narines éversées et un front fuyant. Un retard de croissance in utéro avait été constaté et le travail avait dû être provoqué. La mère avait fait deux fausses couches à 4 mois de grossesse.

Elle a un frère vivant normal et une soeur décédée à l'âge de 41 jours. Celle-ci présentait une fente labiale, une insuffisance rénale, une hypothyroïdie, de l'hypotonie et un retard psycho-moteur et staturo-pondéral. L'autopsie n'avait pas identifié de pathologie causale. Il est à noter que d'après le dossier médical, le père aurait aussi une microcéphalie et un front fuyant.

L'examen urinaire a révélé la présence en grande quantité d'oligosaccharides et une absence de mucopolysaccharides. Le caryotype est normal. Elle est hospitalisée à l'âge de 1 an et 8 mois pour otite chronique. Elle ne s'assied pas encore seule et ne marche pas à quatre pattes. L'enfant est perdue de vue après sa sortie de l'hôpital.

3.1.8 Tableau récapitulatif

Le tableau 1 présente la distribution des différents paramètres présents parmi les 7 dossiers d'enfants du SLSJ qui ont été étudiés. Il est à noter que certains dossiers sont pauvres en informations étant donné que 2 enfants ont été perdus de vue et qu'un troisième ne s'est présenté que de façon très irrégulière à la clinique de pédiatrie. Enfin, les dossiers de 2 enfants atteints de ML-II nés au SLSJ n'ont pu être retracés.

Tableau 1. Distribution des paramètres présents chez les enfants
du Saguenay-Lac-Saint-Jean atteints de mucopolipidose de type II.

MUCOLIPIDOSE DE TYPE II: SYMPTOMES	CAS AU SAGUENAY-LAC SAINT-JEAN							FRÉQUENCE
	1	2	3	4	5	6	7	
1. Phénotypes:								
1.1 Naissance à terme	37 sem.	√	36 sem.	34 sem.	34 sem.		Note 1	
1.2 Hypertrophie des gencives	√	√	√	√	√	√	√	7
1.3 Cheveux blonds			√	√		√		3
1.4 Doigts en coupe-vent	√							1
1.5 Front haut	√						√	2
2. Faciès grossier et/ou vieillot	√	√	√	√	√			5
3. Hypotonique	√	√						2
4. Réflexes absents	√							1
5. Hépatomégalie		√						1
6. Epicanthus	√							1
7. Doigts longs	√	√	√	√				4
8. Limitation des articulations	√	√				√		3
9. Thorax en tonneau	√	√						2
10. Rx du squelette:								
10.1 Altération de l'architecture osseuse	√	√	√	√	√	√		6
10.2 Luxation de la hanche				√				1
11. Caryotype normal	√	√		√			√	4
12. Urines:								
12.1 Présence d'oligosaccharides				√	√		√	3
12.2 Absence de mucopolysaccharides	√			√			√	3
13. Paupières épaisses + yeux globuleux		√	√		√	√	√	5
14. Nez aplati à la base du nez (en selle ou large)		√	√		√	√	√	5
15. Narines éversées (interversées)		√	√		√	√	√	5
16. Hypertrophie du palais		√					√	2
17. Hypospadias		√			√			2
18. Hernie (inguinale ou ligne blanche)		√	√	√				3
19. Hyperlaxité ligamentaire		√						1
20. Membres courts					√			1

21. Activité dans le sang								
21.1 Hexosaminidase		N						
21.2 Neuraminidase		D						
21.3 Enzyme lysosomique				D				
22. Infections (Broncho-pneumonie, otite)	√	√		√			√	4
23. Sexe	F	M	F	F	M	M	F	
24. Age au décès	4ans1/2	3ans5/6	?	5 mois	5 jours	1an1/4	?	
25. Retard psycho-moteur	√	√					√	3
26. Retard staturo-pondéral	√	√	√	√	√	√	√	7
27. Poids								
28. Taille								
29. Frère ou soeur	F*	F + F	S+S**	F* + F*	1	S* +F*	S***	

LÉGENDE:

- N = Normal
- D =Déficient
- F ou S = Frère ou soeur
- * = Bonne santé
- ** = Hyperlipidémie de type I
- *** = Soeur décédée à 41 jours

Note:

- 1- Travail provoqué, voir texte

3.2 INCIDENCE ET TAUX DE PORTEURS

L'incidence de la maladie au SLSJ a été calculée pour la période de 1971 à 1990. Neuf cas ont été enregistrés sur un total de 95.514 naissances ce qui donne donc une naissance par 10.613. Le taux de porteurs est estimé à 1/51. Il est intéressant de souligner que pendant les années 70 il n'y a eu naissance que de 3 cas de ML-II comparativement à 6 pour les années 80.

3.3 DISTRIBUTION SPATIALE

3.3.1 DISTRIBUTION SPATIALE DES MALADES

La figure 3 présente la distribution géographique des lieux de naissance des enfants atteints de mucopolysaccharidose de type II (cercles) et des porteurs obligatoires (carrés) dans le nord est du Québec. La figure 4 pour sa part montre la distribution géographique des lieux de naissance des enfants atteints et des porteurs obligatoires, mais cette fois-ci uniquement pour la région du Saguenay Lac St-Jean.

La figure 3 indique une concentration de malades pour la région du SLSJ, puisque 9 malades sur 15 proviennent de cette région. Un autre malade est né à Chibougamau-Chapais. La région qui arrive au second rang est celle de Charlevoix avec un nombre de 3 malades. Les autres malades se répartissent dans les régions de Québec (1) et de la Côte Nord (1).

La figure 4 suggère une aggrégation des lieux de naissance des enfants atteints dans l'URB de Chicoutimi, puisque 5 des 9 malades proviennent de cet endroit tandis que 2 sont originaires d'Alma et que les URB de Mistassini et de l'Anse-St-Jean comptent un malade chacune.

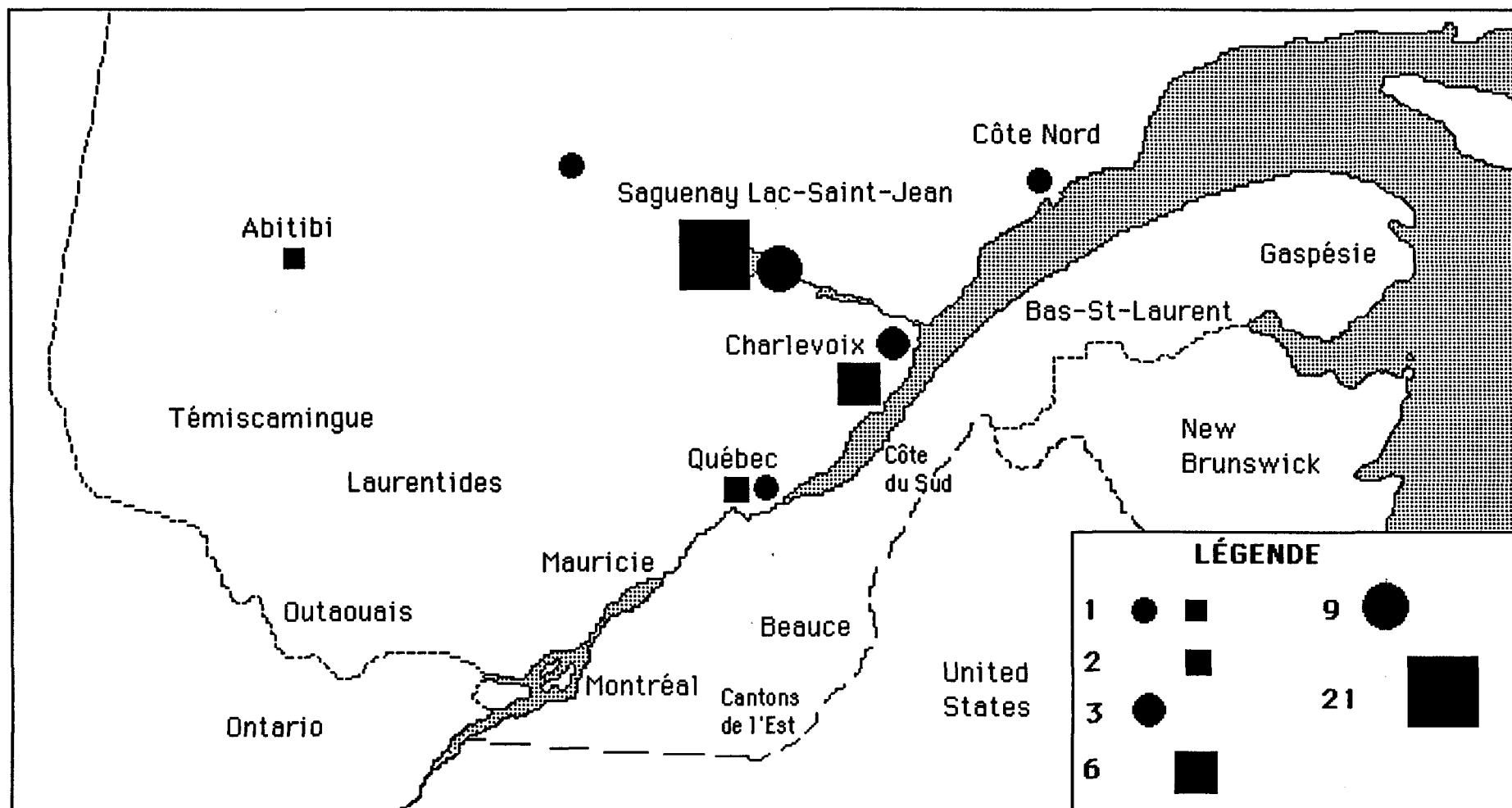


Figure 3.. Distribution géographique des lieux de naissance des enfants atteints de mucopolidose de type II et de leurs parents porteurs obligatoires au Québec.

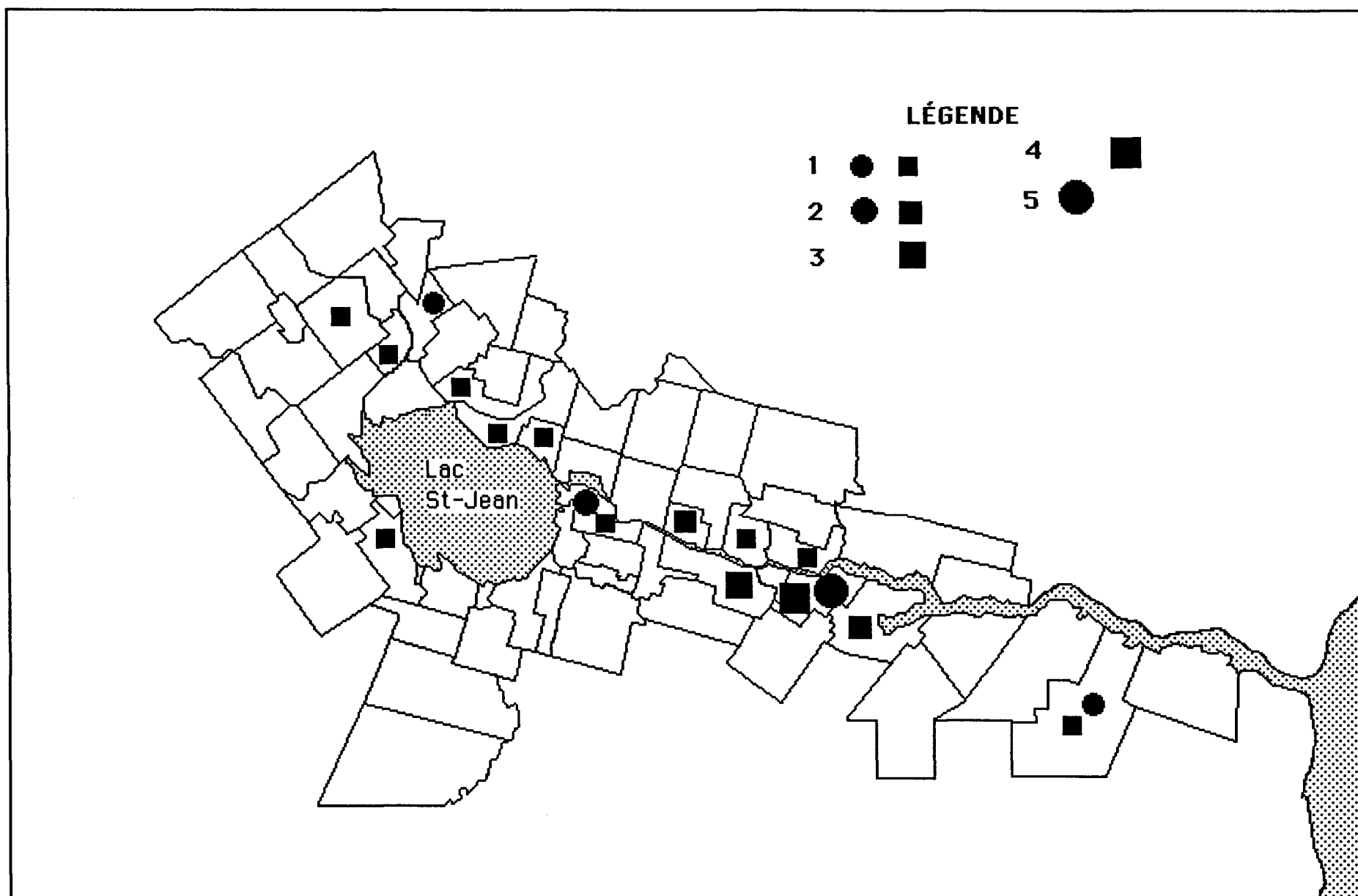


Figure 4. Distribution géographique des lieux de naissance des enfants atteints de mucopolipidose de type II et de leurs parents porteurs obligatoires au Saguenay-Lac-Saint-Jean.

L'analyse par les simulations de Monte-Carlo montre qu'il y a un excès de naissances pour Chicoutimi et l'Anse St-Jean; cependant étant donné le petit nombre de malades, il faut prendre ce résultat avec réserve.

3.3.2 DISTRIBUTION SPATIALE DES PORTEURS

La figure 3 indique une concentration des porteurs pour la région du SLSJ, puisque 21 des 30 porteurs sont originaires de cette région. La région de Charlevoix compte pour sa part 6 porteurs et les autres porteurs se répartissent dans les régions de Québec (2) et de l'Abitibi (1).

Parmi les 21 porteurs du SLSJ, nous notons à la figure 4 que 4 sont nés à Chicoutimi, 3 à Jonquière, 2 à La Baie et 2 autres à St-Charles. Les autres porteurs (10) proviennent de 10 différentes URB situées dans le Haut-Saguenay et au nord du Lac St-Jean.

Il y a une plus grande dispersion des porteurs au SLSJ que des malades. Les porteurs sont répartis dans 14 municipalités, tandis que les malades se retrouvent uniquement dans 4 municipalités. D'un point de vue statistique en fait il n'y a qu'une municipalité, St-Charles, qui a un nombre plus élevé de lieux de naissance de porteurs.

3.4 EXOGAMIE ET ENDOGAMIE

3.4.1 EXOGAMIE

Le tableau 2 montre la répartition des couples mariés au SLSJ ayant eu 1 enfant atteint de ML-II et des couples témoins selon leurs lieux de naissance. Dix couples ayant eu 1 enfant atteint sur les 11

Tableau 2. Exogamie

	Tous 2 nés au SLSJ	1 né au SLSJ 1 né extérieur	Tous 2 nés à l' extérieur
Malades	10	1	0
Témoins 1	10	0	1
Témoins 2	7	4	0
Témoins 3	10	1	0
Tous témoins	27	5	1

impliquaient des partenaires qui étaient tous deux nés au SLSJ comparativement à 27 couples témoins sur les 33. L'analyse statistique donne un chi-carré égal à 0,637 avec une probabilité de 0,73. Dès lors, la probabilité que les deux parents porteurs obligatoires soient nés tous les deux au SLSJ n'est pas plus élevée que la probabilité pour les témoins.

3.4.2 ENDOGAMIE

La tableau 3 présente des résultats qui sont en relation avec les URB de la région du Saguenay Lac St-Jean. Il faut souligner que 5 des 10 couples ayant eu un enfant atteint étaient nés dans des URB éloignées, ce qui est très proche des résultats observés chez les couples témoins (13/27). L'analyse statistique de ce tableau donne un chi-carré égal à 0,886 avec une probabilité de 0,64. Donc, la probabilité que les deux parents porteurs obligatoires soient nés tous les deux dans la même URB n'est pas plus élevée que la probabilité pour les témoins.

3.5 CONSANGUINITÉ

Le tableau 4 donne la valeur du coefficient moyen de consanguinité dans le groupe malade comparée au groupe témoin. Cette valeur est environ 2 fois supérieure à la moyenne des groupes témoins ($14,20 \times 10^{-4}$ par rapport à $7,69 \times 10^{-4}$). Un mariage entre petits cousins a été identifié parmi les 11 couples du groupe malade tandis que parmi les 3 groupes témoins (33 couples), un seul mariage consanguin a été identifié comme étant un mariage à consanguinité double dont un des liens était petit cousin.

Tableau 3. Endogamie

	Tous 2 nés dans la même URB	Les 2 nés dans des URB connexes	Les 2 nés dans des URB éloignées
Malades	2	3	5
Témoins 1	3	2	5
Témoins 2	2	1	4
Témoins 3	4	2	4
Tous témoins	9	5	13

Tableau 4. Consanguinité

	Coefficient moyen de consanguinité (x 10 ⁻⁴)	Types de mariages consanguins
Malades	14,2	3:3
Témoins 1	0	
Témoins 2	0	
Témoins 3	23,08	3:3 (double)
Moyenne témoins	7,69	

3.6 PARENTÉ

Le tableau 5 montre que le coefficient moyen de parenté du groupe malade (11 propositi) est identique à la moyenne des coefficients moyens de parenté des 3 groupes témoins. Dans le groupe ML-II, 2 propositi étaient apparentés comme petits cousins, tandis que pour l'ensemble des 3 groupes témoins, 2 étaient apparentés comme arrière-petits cousins et deux autres comme petits cousins.

3.7 ORIGINE DE LA MUCOLIPIDOSE DE TYPE II

La reconstitution généalogique des 30 porteurs obligatoires de la ML-II a permis d'identifier 34 ancêtres communs dont un seul né à Québec. Les 33 autres ancêtres communs sont considérés comme fondateurs puisqu'ils sont nés en Europe (voir définition au paragraphe 2.3.6). Parmi ces 33 fondateurs communs, 1 est né en suisse, 28 en France, tandis que l'origine de 4 autres est inconnue.

La figure 5 montre la distribution des lieux d'origine des 28 fondateurs communs nés en France. Seize sont originaires du Perche. La contribution du Perche au noyau fondateur de la ML-II est nettement plus élevée qu'attendu ($p < 0,001$) par rapport à la contribution du Perche à la formation de la population canadienne française (217 immigrants sur un total de 8.483).

Tableau 5. Parenté

	Coefficient moyen de parenté (x 10 ⁻⁴)	Types de degré d' apparentement
Malades	1,98	3:4
Témoins 1	1,09	4:4
Témoins 2	0,8	
Témoins 3	4,04	3:3
Moyenne témoins	1,98	

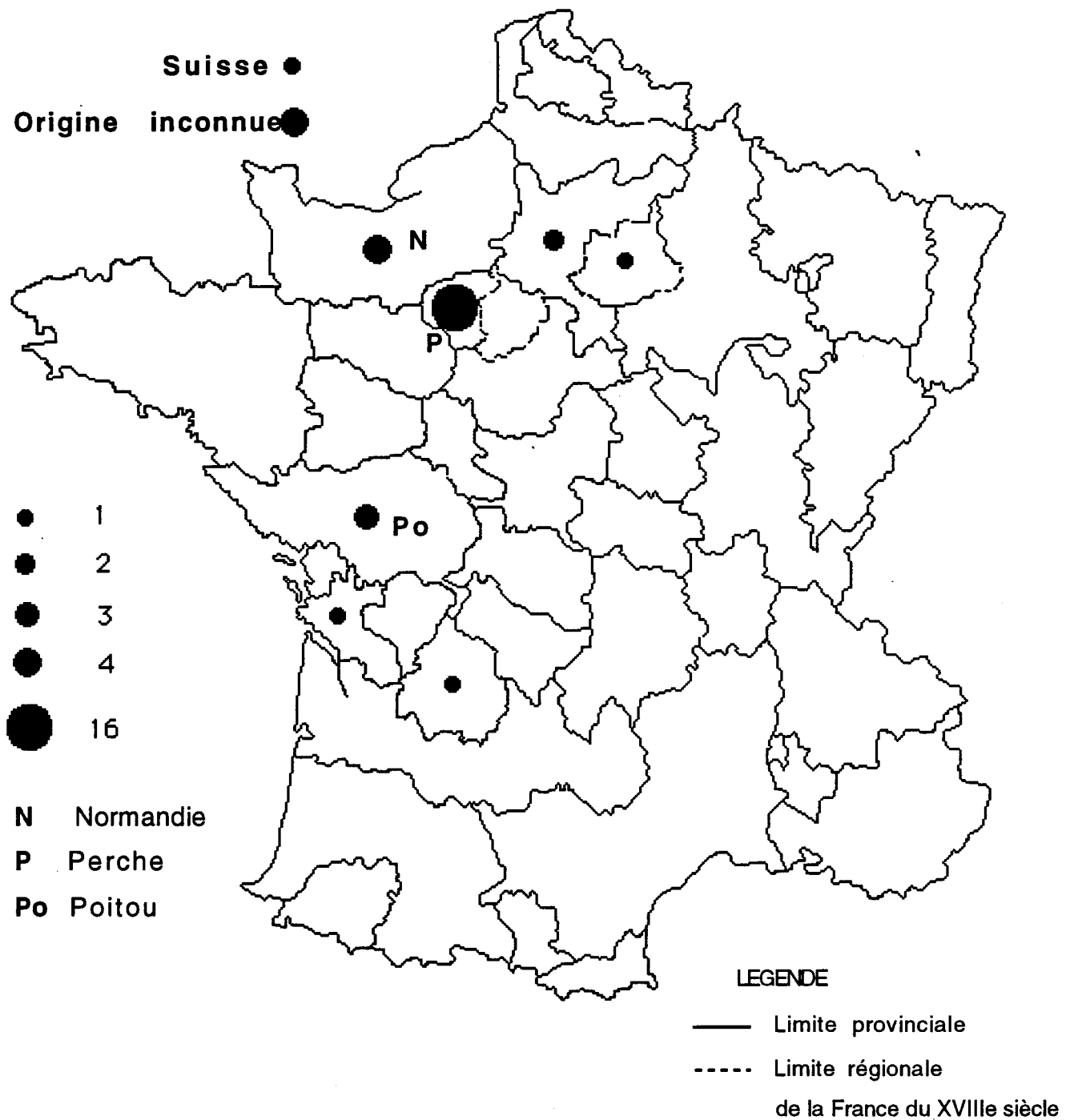


Figure 5. Lieux d'origine en France des fondateurs communs.

CHAPITRE 4

DISCUSSION

4.1 ASPECTS CLINIQUES

À l'analyse des données cliniques que l'on possède sur 7 des 9 enfants nés au SLSJ on s'aperçoit qu'il y a une homogénéité dans le phénotype, puisque la majorité, voir même parfois tous les enfants présentaient un faciès grossier et/ou vieillot, une hypertrophie des gencives, des paupières épaisses, un nez aplati à la base, des narines éversées, des doigts longs, une altération de l'architecture osseuse à la radiographie du squelette et un retard staturo-pondéral. La plupart ont fait des infections de la sphère ORL ou broncho-pneumonie. Le décès était survenu avant l'âge de 5 ans. Bien que les malades aient des caractéristiques phénotypiques communes, la ML-II semble montrer une bonne variabilité. Ces signes cliniques de même que l'évolution de la maladie sont semblables à ceux décrits dans la littérature (Nolan et William 1989) (Tableau 6)

4.2 INCIDENCE

L'incidence de la ML-II au Saguenay-Lac-St-Jean est estimée à une naissance sur 2.613 avec un taux de porteurs de 1 sur 51. La différence importante dans le nombre de cas identifié dans les années 1970 (3) comparativement aux années 1980 (6) peut être expliqué par quatre facteurs: soit une difficulté à établir un diagnostic précis; un biais de recensement qui a sous estimé l'incidence dans les années 70, une augmentation réelle de l'incidence dans les années 80, ou la présence d'une variation sporadique réelle dans le nombre des naissances de ML-II.

Tableau 6. Tableau comparatif de la présence de signes de la mucopolipidose de type II dans la littérature et chez les enfants atteints de la région du Saguenay-Lac-Saint-Jean.

Aspects cliniques	Littérature	SLSJ
1. Retard psycho-moteur progressif	✓	✓
2. Retard staturo-pondéral progressif	✓	✓
3. Visage grossier et/ou vieillot	✓	✓
4. Front haut	✓	✓
5. Paupières bouffies	✓	✓
6. Opacités de la cornée	✓	✓
7. Plis épicanthaux proéminents	✓	✓
8. Arête nasal aplatie	✓	✓
9. Narines antéversées	✓	✓
10. Hyperplasie des gencives	✓	✓
11. Macroglossie	✓	
12. Réduction des mouvements articulaires	✓	✓
13. Altération de l'architecture osseuse	✓	✓
14. Hypotonie	✓	✓
15. Dislocation congénitale de la hanche	✓	✓
16. Pieds bots bilatéraux	✓	
17. Mains en griffe	✓	✓
18. Cyphoscoliose	✓	
19. Hernies ombilicales et inguinales	✓	✓
20. Hypospadias		✓
21. Hépatomégalie	✓	✓
22. Souffles cardiaques	✓	✓
23. Cardiomégalie	✓	
24. Infections	✓	✓
25. Age au décès	Entre 5 et 8 ans	Avant 5 ans

Ces chiffres d'incidence et de taux de porteurs calculés pour le SLSJ doivent être pris avec toutes les réserves qui s'imposent étant donné le faible nombre de malades impliqués. C'est ainsi que l'incidence pourrait varier de 1/8000 à 1/39000 (intervalle de confiance à 95%). De plus, ces chiffres d'incidence doivent être considérés comme des estimés minimum étant donné qu'il n'est pas exclu que certains cas n'aient pas été portés à mon attention. Aucune comparaison n'est possible avec d'autres populations, puisqu'aucune étude d'incidence n'a été rapportée dans la littérature vu la rareté de la maladie. À l'exception d'une étude japonaise qui rapportait 21 cas (Okada et al. 1985) les autres études ne rapportaient qu'un petit nombre de cas.

4.3 DISTRIBUTION SPATIALE DES MALADES ET DES PORTEURS

La répartition des malades et des porteurs obligatoires de ML-II montre une agrégation de cas au SLSJ. Ce résultat pourrait être dû à un biais de recrutement; cependant les hôpitaux les plus susceptibles de suivre ces patients en dehors du SLSJ (notamment le CHUL) ont été contactés. Trois enfants atteints de ML-II sont nés à Charlevoix comparativement à 9 au SLSJ. Étant donné que la population de Charlevoix représente environ 10% de celle du SLSJ, il n'est pas exclu que l'incidence de la ML-II à Charlevoix soit plus élevée qu'au SLSJ.

En ce qui concerne la distribution des malades et des porteurs à l'intérieur du SLSJ, bien que la majorité des enfants atteints soient nés à Chicoutimi, on constate une plus grande dispersion des lieux de naissance des porteurs. De plus, dans l'ensemble, les lieux de naissance des porteurs et des malades sont différents, ce qui est le reflet de la mobilité intra-régionale. Ces migrations ont d'ailleurs tendance à se faire des milieux ruraux vers les milieux urbains. De fait, un seul enfant sur 9 atteints de ML-II est né en milieu rural comparativement à 9 porteurs sur 21.

4.4 EXOGAMIE ET ENDOGAMIE

Les analyses statistiques n'ont pas montré de différence significative entre le groupe malade et les groupes témoins. Cependant, vu le petit nombre de couples impliqués (11 couples cibles vs 33 couples témoins) le chi-carré n'était peut-être pas suffisamment puissant pour déceler des différences minimales mais significatives entre malades et témoins.

Indépendamment du résultat de l'analyse statistique, il ressort que 10 des 11 couples cibles impliquaient des conjoints nés tous 2 au SLSJ; on peut donc en conclure que les lieux de naissance des conjoints (SLSJ vs extérieur) représentent un risque accru. Par contre, ainsi que le montrait le tableau 3, la distance séparant les lieux de naissance des conjoints nés tous les deux au SLSJ ne semble pas constituer un risque supplémentaire.

4.5 CONSANGUINITÉ ET PARENTÉ

Le coefficient moyen de consanguinité pour les 11 enfants atteints de ML-II dont les parents s'étaient mariés au SLSJ se situe à $14,2 \times 10^{-4}$ ce qui est 2 fois plus élevé que la moyenne des groupes témoins ($7,69 \times 10^{-4}$).

Entre 1902-1911, le coefficient moyen de consanguinité au SLSJ est toujours demeuré bas avec un maximum de $22,9 \times 10^{-4}$ (De Braekeleer et Ross 1991). Ainsi, même si le coefficient de consanguinité est 2 fois plus important que la moyenne des groupes témoins ($14,2 \times 10^{-4}$), il ne peut être considéré comme élevé. Donc, l'explication de la fréquence élevée de la ML-II ne peut être faite par la présence de ce coefficient moyen de consanguinité, d'autant plus qu'aucun mariage entre cousins (2:2 ou 2:3) n'a été répertorié dans le

groupe malade et qu'un seul mariage consanguin, sur les 11 investigués, a été identifié.

Le coefficient de parenté du groupe cible est égal à la moyenne des coefficients moyens des témoins ($1,98 \times 10^{-4}$). Il faut cependant remarquer que le résultat moyen élevé obtenu pour les groupes témoins est dû à un coefficient moyen de parenté très élevé dans le groupe témoin 3 (Tableau 5). Il en était d'ailleurs de même pour le coefficient moyen de consanguinité (Tableau 4).

Ce résultat est le reflet d'un apparemment très éloigné indiquant que le gène de la ML-II a dû être introduit dans la population du SLSJ par plusieurs porteurs.

4.6 ORIGINE DE LA ML-II

4.6.1 Critique de la reconstitution généalogique

La reconstitution généalogique est le fruit du travail de plusieurs personnes. Donc, des erreurs peuvent se produire entre l'inscription du nom des conjoints sur l'acte de mariage et la présentation finale de la généalogie. Ces erreurs peuvent se manifester au moment de la signature de l'acte de mariage dans l'inscription des noms des conjoints ou à d'autres moments tel que lors de la transcription de l'acte de mariage dans les registres et/ou les répertoires de mariages, dans la transcription des sources utilisées, lors de la reconstitution manuelle et de l'entrée des données dans l'ordinateur. D'autres erreurs peuvent être le résultat d'erreurs dans le jumelage interactif des couples portant les mêmes patronymes. Parfois, même après une analyse attentive, il est impossible de savoir s'il s'agit d'enfants naturels ou d'enfants adoptés (De Braekeleer 1991).

Même si cette recherche a été faite avec rigueur et attention et même si les données ont été confrontées à plusieurs sources et validées, la reconstitution généalogique élaborée pour la ML-II ne peut être exempte d'erreurs. La discussion portant sur l'effet fondateur qui s'entame doit toujours respecter ces possibilités d'erreurs.

4.6.2 Effet fondateur

La reconstitution généalogique a permis d'identifier un noyau de 34 ancêtres communs aux 30 porteurs obligatoires de la ML-II identifiés dans le nord-est du Québec.

Le fait que 33 des 34 ancêtres communs de la ML-II proviennent d'Europe laisse supposer que le gène de la ML-II a été amené par des immigrants français aux 17^{ème} et 18^{ème} siècles.

Comme l'incidence de la ML-II est vraisemblablement très basse en Europe occidentale, notamment en France d'où provient la majorité des fondateurs, l'hypothèse la plus plausible est qu'une seule mutation est responsable de la ML-II dans le nord-est du Québec.

Seize fondateurs communs sur les 28 nés en France sont originaires du Perche; 4 sont nés en Normandie et 3 dans le Poitou. Sur les 8.483 fondateurs de la population canadienne-française avant 1760, 1.111 venaient de Normandie, 759 du Poitou et 217 du Perche. On s'attendrait donc que le Poitou et la Normandie aient contribué à un nombre plus grand de fondateurs pour la ML-II que le Perche, ce qui n'est pas le cas.

Donc, il semble que la province du Perche soit probablement le principal centre de diffusion du gène de la ML-II pour la population canadienne-française au 17^{ème} siècle. Cependant, la contribution du Perche est significativement plus élevée qu'attendue ($P < 0,05$) dans les 10 maladies héréditaires de l'est du Québec étudiées jusqu'à

présent (De Braekeleer 1991). Les études qui se poursuivent semblent montrer que, tout au moins dans quelques maladies, la contribution du Perche joue un rôle important. Les immigrants provenant du Perche au 17^{ème} siècle sont parmi les premiers à s'installer en Nouvelle-France; leurs descendants sont, en 1730, les plus importants comparativement à ceux des autres provinces de France qui sont venus s'installer en Nouvelle-France (Charbonneau et al. 1987; De Braekeleer 1991). En plus, les immigrants du Perche arrivent, la plupart du temps, avec une famille plus nombreuse que les immigrants des autres régions de France (Charbonneau et al. 1987; De Braekeleer 1991).

L'explication de l'évolution migratoire dans le nord-est du Québec propose une hypothèse sur la présence de la ML-II dans cette partie du Québec.

La région de Charlevoix a été peuplée grâce à deux vagues d'immigration; soit une première, de type familial avec un apparemment élevé, dont les principaux acteurs proviennent de la Côte de Beaupré et une deuxième composée d'éléments migratoires plus variés (Jetté et al. 1991). Selon Morissette (1991), le Québec a connu, à partir de sa fondation jusqu'au début du 19^{ème} siècle, une hausse de la consanguinité moyenne suite à une augmentation des mariages consanguins de type 2:3, 3:3, 3:4 et 4:4 qui ont eu lieu dans les diverses régions du Québec. L'augmentation des fréquences de certains gènes provoquant la maladie est le résultat de l'accroissement naturel de la population à partir d'un petit nombre de fondateurs. La population initiale du Saguenay, est en grande partie, le résultat d'immigration de fondateurs provenant de la région de Charlevoix. Il va de soi que la population de ces deux régions ont une parenté étroite (Jetté et al. 1991).

La colonisation au SLSJ n'a débuté qu'en 1838. Jusqu'en 1870 la population du SLSJ est composée, en grande partie (70%), par l'arrivée de familles issues de la région de Charlevoix. Par la suite, l'arrivée d'immigrants d'autres régions du Québec, tel qu'entre autre celles de

l'est du Québec et de la région de Québec, permet à la population du SLSJ une plus grande diversification (Bouchard et De Braekeleer 1991; Gauvreau et Bourque 1988).

En 1850, la population du SLSJ est de 4.800, pour atteindre 50.000 en 1911 et 285.000 en 1960. Cette augmentation de la population est due en grande partie à un taux d'accroissement naturel élevé, car le bilan migratoire pour cette région demeure positif uniquement jusqu'en 1872. Ce taux d'accroissement est supérieur à 3% jusqu'en 1960 (Bouchard 1991), ce qui implique un taux de fécondité très élevé. En même temps, l'enracinement des familles se fait sentir au Saguenay (Roy et al. 1988; Roy et al. 1991).

En résumé, trois évènements importants sont à la base de la formation génétique du SLSJ: premièrement, une immigration de type familial en provenance majoritairement de la région de Charlevoix, deuxièmement, un accroissement naturel élevé et troisièmement un enracinement de plusieurs vieilles souches familiales (Bouchard 1991).

CONCLUSION

Cette recherche est la première étude globale de la mucopolidose de type II dans une région bien délimitée. Elle permet de mieux cerner la présence de la ML-II dans le nord-est du Québec et surtout dans la région du SLSJ. Cette maladie n'est pas très répandue, ce qui explique le peu de recherche qui la concerne. Ces recherches font surtout état des aspects cliniques et peu de publications s'attardent à l'épidémiologie de la ML-II telle que présentée dans ce mémoire. Pour la région du SLSJ l'analyse des données montre que l'incidence estimée de la ML-II s'élève à 1/2.613 naissances et le taux de porteurs à 1/51 personnes. La distribution spatiale des malades et des porteurs dans le nord-est du Québec montre une accumulation de cas au SLSJ; la majorité des cas étant nés à Chicoutimi. L'exogamie et l'endogamie ne présentent pas de différence significative entre le groupe malade et les groupes témoins. Le coefficient moyen de consanguinité pour les enfants atteints et dont les parents sont mariés au SLSJ est 2 fois plus élevé que la moyenne des groupes témoins. Il n'a pas de différence entre le coefficient moyen de parenté du groupe cible et la moyenne des coefficients moyens des groupes témoins. Le gène de la ML-II fut introduit vraisemblablement par les immigrants venus de l'ouest de la France au 17^{ème} siècle.

Ces données peuvent servir de base de comparaison pour d'autres chercheurs. Il serait intéressant de connaître l'incidence de la ML-II dans d'autres régions ou d'autres pays. Tout en étant conscient que la ML-II n'est pas une priorité, la découverte d'un marqueur et du gène de la maladie serait très appréciée; cela permettrait notamment un diagnostic prénatal précis.

BIBLIOGRAPHIE

- Aula, P., Rapola, J., Autio, S., Raivio, K., Karjalainen, O. Prenatal diagnosis and fetal pathology of I-cell disease (mucopolidosis type II). J. Pediatr. 1975; 87: 221-226.
- Bach, G., Barsal, R., Cantz, M. Deficiency of extracellular hydrolase phosphorylation. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1979; 91: 976-981.
- Babcock, D.S., Bove, K.E., Hug, G., Dignan, P.S.J., Soukup, S., Warren, N.S. Fetal mucopolidosis II (I-cell disease): Radiologic and pathologic correlation. Pediatr. Radiol. 1986; 16: 32-39.
- Bernard, R., Orsini, A., Giraud, F., Bérard-Badier, M., Mariani, R., Vo-Van, L. Ostéo-dystrophie complexe à type de maladie de Hurler. Pédiatrie 1966; 21: 365-366.
- Bouchard, G., De Braekeleer, M. Histoire d'un génome. Sillery: Presses de l'Université du Québec, 1991.
- Bouchard, G. Reproduction familiale et «effets multiplicateurs». Dans: Bouchard, G., De Braekeleer, M. (dir) Histoire d'un génome. Sillery: Presses de l'Université du Québec, 1991. p 47-71.
- Casgrain, B., Hubert, M., Bouchard, G., Roy, R. Structure de gestion et d'exploration du fichier-réseau BALSAC. Dans: Bouchard, G., De Braekeleer, M. (dir) Histoire d'un génome. Sillery: Presses de l'Université du Québec, 1991. p 47-71.
- Castagnaro, M., Alroy, J., Ucci, A.A., Jaffe, R. Lectin histochemistry and ultrastructure of kidneys from patients with I-cell disease. Arch. Pathol. Lab. Med. 1987; 111: 285-290.

- Charbonneau, H., Desjardins, B., Guillemette, A. Landry, Y. Légaré, J. Nault, F. Naissance d'une population. Les Français établis au Canada au XVIIème siècle. Paris: Institut National d'Études Démographiques, 1987.
- Choulot, J.J, Théophile, D., Saint-Martin, J., Netter, J.C., Petrus, M. Ascite foetale révélant une mucolipidose atypique. Ann. Pédiatr. 1988; 35: 757-758.
- Christiaens, L., Walbaum, R., Farriaux, J.P., Cuvelier, R. Maladie de Hurler chez un nourrisson: étude cytologique et biochimique. Pédiatrie 1964; 19: 231-237.
- Cipolloni, C., Boldrini, A., Dontiet, T., Maiorana, A. , Coppa, G.B. Neonatal mucolipidosis II (I-cell disease): clinical, radiological and biochemical studies in a case. Helv. Paediatr. Acta. 1980; 35: 85-95.
- Dawson, G., Matalon, R., Dorfman, A. Glycosphingolipids in cultured human skin fibroblasts: II Characterization and metabolism in fibroblasts from patients with inborn errors of glycosphingolipid and mucopolysaccharide metabolism. J. Biol. Chem. 1972; 247: 5951-5958.
- De Braekeleer, M. Hereditary Disorders in Saguenay-Lac-St-Jean (Quebec, Canada). Hum. Hered. 1991; 41: 141-146.
- De Braekeleer, M. Le Perche: Une province d'importance pour la population canadienne-française. Annales de l'ACFAS, 1991; 59: 86.
- De Braekeleer, M. BELGE, un ensemble d'analyse génétique des généalogies. Chicoutimi: Université du Québec à Chicoutimi. 1991.

- De Braekeleer, M., Larochelle, J. Genetic epidemiology of hereditary tyrosinemia in Quebec and in Saguenay-Lac-St-Jean. Am. J. Hum. Genet. 1990; 47: 302-307.
- De Braekeleer, M., Larochelle, J. Population genetics of vitamin D-dependent rickets in northeastern Quebec. Ann. Hum. Genet. 1991; 55: 283-290.
- De Braekeleer, M., Ross, M. Inbreeding in Saguenay-Lac-St-Jean (Quebec, Canada): A study of Catholic Church Dispensations 1842-1971. Hum. Hered. 1991; 41: 379-384.
- De Mars, R., Leroy, J.G. The remarkable cells cultured from a human with Hurler's syndrome: an approach to visual selection for in vitro genetic studies. In vitro 1967; 2: 107-118.
- Distler, J., Hieber, V., Sahagian, G. Schmickel, R., Jourdian, G.W. Identification of mannose-6-phosphate in glycoproteins that inhibit the assimilation of β -galactosidase by fibroblasts. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1979; 76: 4235-4239.
- Gauvreau, D., Bourque, M. Mouvements migratoires et familles: Le peuplement du Saguenay avant 1911. Rev. Hist. Am. Fr. 1988; 42: 167-192.
- Gehler J., Cantz M., Stoeckenius M., Spranger, J. Prenatal diagnosis of mucopolipidosis II (I-cell disease). Eur. J. Pediatr. 1976; 122: 201-206.
- Hall, C.W., Liebaers, I., Dinatale, P., Neufeld, E.F. Enzymatic diagnosis of the genetic mucopolysaccharide storage disorders. Methods Enzymol. 1978; 50: 439-456.
- Hasilik, A., Neufeld, E.F. Biosynthesis of lysosomal enzymes in fibroblasts. Phosphorylation of mannose residues. J. Biol.Chem. 1980; 255: 4946-4950.

- Hasilik, A., Waheed, A., Von Figura, K. Enzymatic phosphorylation of lysosomal enzymes in the presence of UDP-N-acetylglucosamine. Absence of the activity in I-cell fibroblasts. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1981; 98: 761-767.
- Herd, J.K., Dvorak, A.D., Wiltse, H.E., Eisen, J.D., Kress, B.C., Miller, A.L. Mucopolidosis type III - Multiple elevated serum and urine enzyme activities. Am. J. Dis. Child. 1978; 132: 1181-1186.
- Hickman, S., Neufeld, E.F. A Hypothesis for I-cell disease: Defective hydrolases that do not enter lysosomes. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1972; 49: 922-999.
- Hug, G., Bove, K.E., Soukup, S., Ryan, M., Bendon, R., Babcock, D., Warren, N.S., Dignan, P.S. Increased serum hexosaminidase in a woman pregnant with a fetus affected by mucopolidosis II (I-cell disease). N. Engl. J. Med. 1984; 311: 988-989.
- Huijing, F., Warren, R.J., Mcleod, A.G.W. Elevated activity of lysosomal enzymes in amniotic fluid of a fetus with mucopolidosis II (I-cell disease). Clin. Chim. Acta 1973; 44: 453-455.
- Iannaccone, G., Capotorti, L. Contribution au syndrome dit "pseudo-Hurler": observation de deux soeurs avec des altérations osseuses particulièrement sévères. Annales Radiologiques 1969; 12: 355-364.
- Jacquard, A. Génétique des populations humaines. Paris: Presses Universitaires de France, 1974.
- Jacquard, A. Éloge de la différence. Paris: Seuil, 1978.

- Jetté, R., Gauvreau, D., Guérin, M. Aux origines d'une région: le peuplement fondateur de Charlevoix avant 1850. Dans: Bouchard, G., De Braekeleer, M. (dir) Histoire d'un génôme. Sillery: Presses de l'Université du Québec, 1991. p 75-106.
- Joannard, A., Bost, M., Pont, J., Dieterlen, M., Frappat, P., Beaudoin, A. La mucopolidose Type II: Etude de deux observations familiales. Aspects cliniques et biochimiques. Pédiatrie 1974; 29: 825-841.
- Kaplan, A., Achord, D.T., Sly, W.S. Phosphohexosyl components of a lysosomal enzyme are recognized by pinocytosis receptors on human fibroblasts. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1977; 74: 2026-2030.
- Kato, E. Yokoi, T., Taniguchi, N. Lysosomal acid hydrolases in lymphocytes of I-cell disease. Clin. Chim. Acta 1979; 95: 285-290.
- Kula, R.W., Shafiq, S.A., Sher, J.H., Qazi, Q.H. I-cell disease (mucopolidosis II): Differential expression in satellite cells and mature muscle fibers. J. Neurol. Sci. 1984; 63: 75-84.
- Kurobane, I., Inoue, S., Gotoh, Y.-H., Kato, S., Tamura, M., Narisawa, K., Tada, K. Biochemical improvement after treatment by bone marrow transplantation in I-cell disease. Tohoku J. Exp. Med. 1986; 150: 63-68.
- Leroy, J.G., Crocker, A.-C. Clinical definition of the Hurler-Hunter phenotypes: a review of 50 patients. Am. J. Dis. Child. 1966; 112: 518-530.
- Leroy, J.G., De Mars, R.-I. Mutant enzymatic and cytological phenotypes in cultured human fibroblasts. Science 1967; 157: 804-806.

- Leroy, J.-G., Ho, M., Mcbrinn, M.C., Zielke, K., Jacob, J., O'Brien, J.S. I-cell disease: Biochemical studies. Pediatr. Res. 1972; 6: 752-757.
- Leroy, J.G., Spranger, J.-W., Feingold, M., Dopitz, J.M., Crocker, A.-C. I-cell disease: a clinical picture. J. Pediat. 1971; 79: 360-365.
- Lie, K.K., Thomas, G.H., Taylor, H.A., Sensenbrenner, J.A. Analysis of N-acetyl- β -D-glucosaminidase in mucopolidosis II (I-cell disease). Clin. Chim. Acta 1968; 45: 243-249.
- Liebaers, I., Neufeld, E.F. Iduronate sulfatase activity in serum, lymphocytes and fibroblasts - Simplified diagnosis of the Hunter syndrome. Adv. Exp. Med. Biol. 1976; 68: 253-260.
- Malécot, G. Probabilité et hérédité. Paris: Presses Universitaires de France (Cahiers INED), 1966.
- Maroteaux, P. Les mucopolidoses. Journées Parisiennes de Pédiatrie. Paris: Flammarion, 1971. p. 357.
- Maroteaux, P., Fauré, C., Fessard, C., Rigault, P. Les maladies osseuses de l'enfant. Paris: Flammarion Médecine-Sciences, 1974. p.261.
- Martin, J.-J., Leroy, J.-G., Farriaux, J.-P., Fontaine, G., Desnick, R.J., Cabello, A. I-cell disease (mucopolidosis II). Acta. Neuropathol. 1975; 33: 285-305.
- Martin, J.-J., Leroy, J.-G., Van Eygen M., Ceuterick, C. I-cell disease: A further report on its pathology. Acta Neuropathol. 1984; 64: 234-242.
- Michels V.V., Dutton, R.V., Caskey, C.T. Mucopolidosis II: Unusual presentation with a congenital angulated fracture. Clin. Genet. 1982; 21: 225-227.

- Montis, G.(de), Garnier, P., Thomassin, N., Job, J.-C., Rossier, A. La mucopolidose Type II (maladie des cellules à inclusions). Étude d'un cas et revue de littérature. Ann. Pédiatr. 1972; 19: 1483-1493.
- Morissette, J. La consanguinité dans la population de Charlevoix (1680-1852). Dans: Bouchard, G., De Braekeleer, M. (dir) Histoire d'un génôme. Sillery: Presses de l'Université du Québec, 1991. p 107-120.
- Mueller, O.T., Little, L.E., Miller, A.L., Lozzio, C.B., Shows T.B. I-cell disease and pseudo-Hurler polydystrophy: Heterozygote detection and characteristics of the altered N-acetylglucosamine-phosphotransferase in genetic variants. Clin. Chim. Acta 1985; 150: 173-183.
- Naghashima, K., Sakakibara, K., Endo, H., Konishi, Y., Nakamura, N., Suzuki, Y., Abe, T. I-cell disease (mucopolidosis II). Pathological and biochemical studies of an autopsy case. Acta Pathol. Jpn. 1977; 27: 251-264.
- Nogami, H., Oohira, A., Suzuki, F., Tsuda, K. Cartilage of I-cell disease. Pediatr. Radiol. 1981; 15: 330-334.
- Nolan, C.M., William, S.S. I-cell disease and pseudo-Hurler polydystrophy: Disorders of Lysosomal Enzyme Phosphorylation and Localization. Dans: Scriver C.R., Beaudet, A.L., Sly, W.S., Vallé, D. (dir.) The metabolic basis of inherited disease. McGraw Hill, New-York, 1989. p. 1589-1601.
- Okada, S. Owada, M., Sakiyama, T., Yutaka, T., Ogawa, M. I-cell disease: clinical studies of 21 Japanese cases. Clin. Genet. 1985; 28: 207-215.

- Peters, M.E., Arya, S., Langer, L.O., Gilbert E.F., Carlson, R., Adkins, W. Narrow trachea in mucopolysaccharidoses. Pediat. Radiol. 1985; 15: 225-228.
- Poenaru, L., Castelnau, L., Dumez, Y., Thepot, F. First trimester prenatal diagnosis of mucopolipidosis II (I-cell disease) by chorionic biopsy. Am. J. Hum. Genet. 1984; 36: 1379-1385.
- Poenaru, L., Mezard, C., Akli, S., Oury, J.-F., Dumez, Y., Boue, J. Prenatal diagnosis of mucopolipidosis type II on first-trimester amniotic fluid. Prenat. Diagn. 1990; 10: 231-235.
- Rapola, J., Aula, P. Morphology of the placenta in fetal I-cell disease. Clin. Genet. 1977; 11: 107-113.
- Reitman, M.L., Kornfeld, S. UDP-N-Acetylglucosamine: Glycoprotein N-Acetylglucosamine-1-phosphotransferase. Proposed enzyme for the phosphorylation of the high mannose oligosaccharide units of lysosomal enzymes. J. Biol. Chem. 1981; 256: 4275-4281.
- Reitman, A.L., Varki, A., Kornfeld, S. Fibroblasts from patients with I-cell disease and pseudo-Hurler polydystrophy are deficient in uridine 5'-diphosphate-N-acetylglucosamine: Glycoprotein N-acetyl-glucosaminyl-phosphotransferase activity. J. Clin. Invest. 1981; 67: 1574-1579.
- Roy, R., Bouchard, G., Declos, M. La première génération de Saguenayens. Dans: Bouchard, G., De Braekeleer, M. (dir) Histoire d'un génome. Sillery: Presses de l'Université du Québec, 1991. p 47-71.
- Roy, R., Bouchard, G., Declos, M. La première génération de Saguenayens: Orovenance, apparemment, enracinement. Cah. Québ. Démogr. 1988; 17: 113-134.

Sandoval, I.V., Chen, J.W., Yuan, L., August, J.T. Lysosomal integral membrane glycoproteins are expressed at high levels in the inclusion bodies of I-cell disease fibroblasts. Arch. Biochem. Biophys. 1989; 271: 157-167.

Shanske, S., Miranda, A.F., Penn, A.S., Dimauro, S. Mucopolidosis II (I-cell disease): Studies of muscle biopsy and muscle cultures. Pediatr. Res. 1981; 15: 1334.

Spranger, J.W., Langer, L.O. Jr, Wiedeman, H.R. Bone Dysplasias, an Atlas of Constitutional Disorders of Skeletal Development, Philadelphia: Saunders, 1974.

Spranger, J., Wiedemann, H.-R. The genetic mucopolidoses: a diagnosis and differential diagnosis. Hum. Genet. 1970; 9: 113-139.

Sprigz, R.A., Doughty, R.-A., Spackman, T.-J., Murnane, M.J., Coates, P.M., Koldovsky, O., Zackai, E.H. Neonatal presentation of I-cell disease. J. Pediatr. 1978; 93: 954-958.

Strecker, G., Peers, M.C., Michalski, J.-C., Hondi-Assah, T., Fournet, B., Spik, G., Montreuil, J., Farriaux, J.-P., Maroteaux, P., Durand, P. Structure of nine sialyloligosaccharides accumulate in urine of 11 patients with three different types of sialidosis: Mucopolidosis II and two new types mucopolidosis. Eur. J. Biochem. 1977; 75: 391-403.

Sutton, H.E. Human Genetics. Orlando: Harcourt Brace Jovanowich Inc. Publ., 1988.

Tanaka, T., Kobayashi, M., Fukuda, T., Tsuzi, Y., Usui, T. I-cell disease: Nine lysosomal enzyme levels in lymphocytes and granulocytes. Hiroshima J. Med. Sci. 1979; 28: 189-193.

- Tondeur, M., Vamos-Hurwitz, E., Mockel-Pohl, S., Dereume, J.-P., Cremer, N., Loeb, H. Clinical, biochemical, and ultrastructural studies in a case of chondrodystrophy presenting the I-cell phenotype in tissue culture. J. Pediatr. 1971; 79: 366-378.
- Varki, A.P., Reitman, M.L., Kornfeld, S. Identification of a variant of mucopolipidosis III (pseudo-Hurler polydystrophy): A catalytically active N-acetylglucosaminylphosphotransferase that fails to phosphorylate lysosomal enzymes. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1981; 78: 7773-7777.
- Varki, A., Reitman, M.L., Vannier, A., Kornfeld, S., Grubb, J.H., Sly, W.S. Demonstration of the heterozygous state for I-cell disease and pseudo-Hurler polydystrophy by assay of N-acetylglucosaminylphosphotransferase in white blood cells and fibroblasts. Am. J. Hum. Genet. 1982; 34: 717-729.
- Waheed, A., Hasilik, A., Von Figura, K. Processing of the phosphorylated recognition marker in lysosomal enzymes. J. Biol. Chem. 1981; 256: 5717-5721.
- Whelan, D.T., Chang, P.L., Cockshott, P.W. Mucopolipidosis II. The clinical, radiological and biochemical features in three cases. Clin. Genet. 1983; 24: 90-96.
- Wiesmann, U., Lightbody, J., Vassella, F., Herschkowitz, N.-N. Multiple lysosomal enzyme deficiency due to enzyme leakage. N. Engl. J. Med. 1971; 284: 109-110.
- Wiesmann, U., Vassella, F., Herschkowitz, N. I-cell disease: leakage of lysosomal enzymes into extracellular fluids. N. Engl. J. Med. 1971; 285: 1090-1091.